

**Markov-Modellierung zum Einsatz von Platinanaloga und  
Paclitaxel als First-line-Chemotherapie sowie von Topotecan und  
liposomalem Doxorubicin als Second-line-Chemotherapie beim  
epithelialen Ovarialkarzinom**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)**

**vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Maïke Fedders  
geboren am 20.10.1966 in Jülich**

1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Oelschläger (Jena)
2. Gutachter: Prof. Dr. Achim Schneider (Jena)
3. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jähde (Bonn)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 24.06.2004

Meinen Eltern und  
meinem Sohn David gewidmet

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt den Herren Professoren Dr. A. Schneider, M.P.H., Direktor der Frauenklinik, und Dr. Dr. h.c. mult. H. Oelschläger vom Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena für die Stellung des Themas sowie für ihre Unterstützung bei Entwurf, Auswertung und Fertigstellung der Dissertation.

Herrn Dr. M. Hartmann, Direktor der Klinikumsapotheke der FSU Jena, bin ich für seine stete wissenschaftliche Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Dr. D. Sauner vom Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der FSU Jena. Die Diskussion methodischer Detailfragen erleichterte das Verständnis für entscheidungsanalytische Fragestellungen erheblich.

Frau U. Burger vom Tumorzentrum der FSU Jena danke ich für ihre Hilfe bei der Zusammenstellung der Patientendaten aus dem Giessener Tumor-Dokumentations-System sowie Frau A. Noll von der Apotheke des Klinikums der FSU Jena für ihre Hilfe bei der Zusammenstellung der ökonomischen Daten.

Für die Durchsicht der statistischen Auswertungen danke ich Herrn Dr. M. Horn vom Institut für medizinische Statistik der FSU Jena.

Des weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena, insbesondere den ärztlichen Mitarbeitern, für die freundliche Atmosphäre, das angenehme Arbeitsklima und die intensive Unterstützung bei der Durchführung der Datenerhebungen bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch allen Patientinnen der Frauenklinik für ihre Bereitschaft zur Mitarbeit.

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

## Begriffsbestimmungen

## Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

## Abstract

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	Ovarialkarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie und Prognosefaktoren	1
1.1.2	Therapiestrategien	3
1.1.3	Chemotherapie beim epithelialen Ovarialkarzinom	4
1.2	Entscheidungsanalyse und Markov-Modellierung	7
1.2.1	Entscheidungsanalyse	7
1.2.2	Markov-Modellierung	8
<b>2</b>	<b>Ziele der Arbeit</b>	14
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	16
3.1	Literatur-Recherche zur chemotherapeutischen Effektivität und Kosteneffektivität	16
3.1.1	Suchstrategie	16
3.1.2	First-line-Chemotherapie: Paclitaxel plus Platinanaloga	19
3.1.3	Second-line-Chemotherapie: Topotecan	27
3.1.4	Second-line-Chemotherapie: liposomales Doxorubicin	33
3.2	Markov-Modellierung der Literaturdaten	34
3.2.1	Beschreibung des Markov-Modells	34
3.2.2	Modellvariablen	40
3.2.3	Sensitivitätsanalysen	50
3.3	Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten	51
3.3.1	Beschreibung des Markov-Modells	51
3.3.2	Modellvariablen	51
3.3.3	Sensitivitätsanalysen	52
3.4	In den Studien eingesetzte Chemotherapeutika	53
3.4.1	Paclitaxel (Taxol®)	53

3.4.2	Cisplatin (Cisplatin medac®)	53
3.4.3	Carboplatin (Carboplat®)	53
3.4.4	Cyclophosphamid (Endoxan ®)	54
3.4.5	Topotecan (Hycamtin®)	54
3.4.6	Doxorubicin (Caelyx®)	54
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>55</b>
4.1	Markov-Modellierung der Literaturdaten	55
4.1.1	Effektivität und Kosten-Effektivität	55
4.1.2	Sensitivitätsanalysen	57
4.2	Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten	59
4.2.1	Überleben und Toxizität der Patientinnen	59
4.2.2	Effektivität und Kosten-Effektivität	65
4.2.3	Sensitivitätsanalysen	68
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>70</b>
5.1	Markov-Modellierung der Literaturdaten	70
5.2	Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten	78
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>83</b>
7.1	Histologische Klassifikation der Ovarialtumoren	83
7.2	Parameter der Literaturrecherche	84
7.3	Auswahl der Studienliteratur	85
7.4	Markov-Spuren der Literaturdaten	86
7.5	Markov-Spuren der eigenen klinischen Daten	91
7.6	Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier	93
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>101</b>

**Lebenslauf**

**Eigenständigkeitserklärung**

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	<b>A</b> driamycin
<b>ACTION</b>	<b>A</b> djuvant <b>c</b> hemotherapy in <b>o</b> varian <b>n</b> eoplasm
<b>AGO</b>	<b>A</b> rbeitsgemeinschaft <b>g</b> ynäkologische <b>O</b> nkologie
<b>AUC</b>	<b>A</b> rea <b>u</b> nder the <b>c</b> urve
<b>BRCA</b>	<b>B</b> reast <b>c</b> ancer gene
<b>C</b>	<b>C</b> yclophosphamid
<b>CA</b>	<b>C</b> ancer <b>a</b> ntigen
<b>CARBO</b>	<b>C</b> arboplatin
<b>CI</b>	95 % <b>C</b> onfidence intervall = 95 %-Konfidenzintervall
<b>CR</b>	<b>C</b> omplete response = komplettes Ansprechen
<b>DOLS</b>	<b>D</b> ays <b>o</b> f life <b>s</b> aved = gerettete Lebenstage
<b>DKG</b>	<b>D</b> eutsche <b>K</b> rebs <b>g</b> esellschaft
<b>DRG</b>	<b>D</b> iagnosis <b>r</b> elated <b>g</b> roups
<b>FIGO</b>	<b>I</b> nternational <b>f</b> ederation of <b>g</b> ynaecology and <b>o</b> bstetrics
<b>FSU</b>	<b>F</b> riedrich- <b>S</b> chiller- <b>U</b> niversität
<b>G-CSF</b>	<b>G</b> ranulozyten <b>k</b> olonie- <b>s</b> timulierender <b>F</b> aktor
<b>GOG</b>	<b>G</b> ynecologic <b>o</b> ncology <b>g</b> roup
<b>GTDS</b>	<b>G</b> iessener <b>T</b> umordokumentations <b>s</b> ystem
<b>HER2</b>	<b>H</b> umaner <b>e</b> pidermaler Wachstumsfaktor- <b>R</b> ezeptor, Signalrezeptor 2
<b>IBLV</b>	<b>I</b> nn <b>e</b> rbetriebliche <b>L</b> eistungs <b>v</b> errechnung
<b>ICON</b>	<b>I</b> nternational <b>c</b> ollaboration on <b>o</b> varian <b>n</b> eoplasms
<b>MS</b>	<b>M</b> edian <b>s</b> urvival = Medianes Überleben
<b>OS</b>	<b>O</b> verall <b>s</b> urvival = Gesamtüberleben
<b>P</b>	<b>C</b> is <b>p</b> latin
<b>PFS</b>	<b>P</b> rogression <b>f</b> ree <b>s</b> urvival = Progressionsfreies Überleben
<b>PR</b>	<b>P</b> artial response = Partielles Ansprechen
<b>QALYs</b>	<b>Q</b> uality <b>a</b> ddjusted <b>l</b> ife <b>y</b> ears = Qualitätsadjustierte Lebensjahre
<b>QoL</b>	<b>Q</b> uality <b>o</b> f <b>l</b> ife = Lebensqualität
<b>SD</b>	<b>S</b> table <b>d</b> isease = stationäres Verhalten
<b>TNM</b>	<b>T</b> umor, <b>n</b> odes, <b>m</b> etastases (Nodes = Lymphknoten)
<b>UFK</b>	<b>U</b> niversitäts <b>f</b> rauen <b>k</b> linik des Klinikums der FSU Jena
<b>UICC</b>	<b>U</b> nion <b>I</b> nternationale <b>C</b> ontre le <b>C</b> ancer
<b>YOLS</b>	<b>Y</b> ears <b>o</b> f life <b>s</b> aved = gerettete Lebensjahre

## Begriffsbestimmungen

**Benefit** Verbesserung eines erwünschten Endpunktes in einer Studie durch die Intervention (z.B. Symptombefreiheit für ein Jahr).

**Fatigue** Erschöpfung, Müdigkeit und Antriebslosigkeit nach Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie.

**First-line-Behandlung** Initiale, systemische Behandlung einer Erkrankung, die vorher nicht behandelt wurde.

**Intention to treat** Bei der Auswertung der Studienresultate werden alle Untersuchten zu der Studiengruppe gerechnet, in die sie vor Beginn der Intervention zugeteilt waren, auch wenn die Intervention nicht wie geplant durchgeführt wurde.

**Komplettes Ansprechen – kompletter Response** Vollständige Rückbildung sämtlicher Tumorherde. Ein objektiver kompletter Response ist in der Regel begleitet von einer vollständigen Rückbildung sämtlicher subjektiven Symptome für eine Dauer von mindestens 4 Wochen.

**Konfidenzintervall („confidence intervall“)** Bezeichnet den Bereich, in dem aufgrund statistischer Berechnungen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (z.B. 95 %) das „wahre“ Resultat liegt.

**Kosten-Nutzen-Analyse** Die Kosten-Nutzen-Analyse ist eine ökonomische Untersuchung, in welcher alle Kosten und Konsequenzen in monetären Einheiten ausgedrückt werden.

**Kosten-Effektivitäts-Analyse** Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ist eine ökonomische Untersuchung, in welcher die Kosten in monetären Einheiten und die Ergebnisse in nicht-monetären Einheiten (z.B. gerettete Lebensjahre, reduzierte Krankheitsdauer, klinische Parameter) ausgedrückt werden.

**Kosten-Nutzwert-Analyse** Die Kosten-Nutzwert-Analyse ist eine ökonomische Untersuchung, in welcher die Kosten monetär, die Konsequenzen jedoch als Nutzwert ausgedrückt werden. Der Nutzwert ist eine Größe, die den Gesundheitszustand der Zielgruppe reflektiert. Hierbei werden Werte zwischen 0 (Tod) und 1 (vollkommene Gesundheit) definiert.

**Medianes Überleben („Halbwertsüberlebenszeit“)** Zeitraum, in dem die Zahl der ursprünglich Lebenden auf die Hälfte abgesunken ist.

**Mittlere Überlebenszeit** Zeit, in der die Anzahl der ursprünglich Lebenden infolge ihres Versterbens auf den Bruchteil  $1/e$  (63 %) abgenommen hat.



**Outcome** Ergebnisparameter.

**p-Wert („probability“)** Bezeichnet die Wahrscheinlichkeit und wird in Dezimalbrüchen angegeben (0,05 entspricht 5 %).

**Partielles Ansprechen - partieller Response** Rückbildung der Tumorherde um mehr als 50 %. Ein Auftreten neuer Tumorherde ist nicht nachzuweisen. Ein partieller Response ist in der Regel mit einer erheblichen Verbesserung der subjektiven Symptome verbunden.

**Platinresistent** Progression unter einer platinhaltigen Chemotherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie.

**Platinsensibel** Progression mindestens 6 Monate nach einer platinhaltigen Chemotherapie.

**Progression** Zunahme der Tumormasse oder der Metastasen. Vergrößerung bekannter Tumorherde um mehr als 25 % oder Auftreten neuer Tumorherde.

**Randomisiert-kontrollierte Studie** Eine Interventionsstudie, bei der die Zuteilung zu Interventions- bzw. Kontrollgruppen nach dem Zufall erfolgt.

**Remission** Zeitspanne, in welcher der Tumor auf die Therapie angesprochen hat und keine tumorassoziierten Symptome auftreten.

**Salvagetherapie** Behandlung, die eingeleitet wird, nachdem der Tumor auf andere Behandlungen nicht angesprochen hat.

**Second-look-Operation** Operationsmethode zur Erfassung der Ausdehnung des Tumorbefalls nach vorausgegangener Therapie (kein Routineeingriff).

**Stationäres Verhalten - stable disease** Rückbildung der Tumorherde um weniger als 50 % bzw. kein weiteres Tumorwachstum. Kann mit subjektiver Besserung einhergehen; ist als Teilerfolg zu bewerten, wenn vor Therapiebeginn ein Tumorwachstum dokumentiert wurde.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1a</b>	Markov-Modell als Blasendiagramm .....	12
<b>Abbildung 1b</b>	Markov-Modell als Entscheidungsbaum .....	12
<b>Abbildung 2</b>	Basis-Markov-Modell der Literaturdaten .....	35
<b>Abbildung 3a</b>	Ausschnitt des Markov-Modells der Literaturdaten (Teil 1) .....	38
<b>Abbildung 3b</b>	Ausschnitt des Markov-Modells der Literaturdaten (Teil 2) .....	39
<b>Abbildung 4</b>	Kosten der Therapiestrategien pro Tag (in €) und inkrementelle gewonnene Überlebenstage .....	56
<b>Abbildung 5</b>	Gesamtüberleben aller Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV) .....	60
<b>Abbildung 6</b>	Progressionsfreies Überleben aller Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV) .....	60
<b>Abbildung 7</b>	Gesamtüberleben bei Platinanaloga/Paclitaxel.....	61
<b>Abbildung 8</b>	Progressionsfreies Überleben bei Platinanaloga/Paclitaxel .....	62
<b>Abbildung 9</b>	Gesamtüberleben ohne Platinanaloga/Paclitaxel .....	63
<b>Abbildung 10</b>	Progressionsfreies Überleben ohne Platinanaloga/Paclitaxel.....	64
<b>Abbildung 11</b>	Vergleich der Überlebenskurven Platinanaloga/Paclitaxel versus kein Platinanaloga/Paclitaxel .....	64
<b>Abbildung 12</b>	Gesamtüberleben Topotecan .....	65
<b>Abbildung 13</b>	Basis-Markov-Modell der eigenen klinischen Daten .....	66
<b>Abbildung 14</b>	Ausschnitt des Markov-Modells der eigenen klinischen Daten .....	67

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Epidemiologie des Ovarialkarzinoms 1998 in Deutschland .....	2
<b>Tabelle 2</b>	Zytostatika zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms .....	5
<b>Tabelle 3</b>	Klinische Studien und ökonomische Analysen .....	18
<b>Tabelle 4</b>	Studienmerkmale der klinischen Studien von Paclitaxel/Platinanaloga als First-line-Chemotherapie .....	21
<b>Tabelle 5</b>	Studienmerkmale der ökonomischen Analysen von Paclitaxel/Platinanaloga als First-line-Chemotherapie .....	24
<b>Tabelle 6</b>	Studienmerkmale der klinischen Studien von Topotecan und liposomalem Doxorubicin als Second-line-Chemotherapie .....	29
<b>Tabelle 7</b>	Studienmerkmale der ökonomischen Analysen von Topotecan und liposomalem Doxorubicin als Second-line-Chemotherapie .....	32
<b>Tabelle 8</b>	Patientenbezogene Einzelkosten des Markov-Modells .....	41
<b>Tabelle 9</b>	Kostenvariablen des Markov-Modells .....	42
<b>Tabelle 10</b>	Übergangswahrscheinlichkeiten / medizinische Variablen der Literaturdaten .....	46
<b>Tabelle 11</b>	Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeiten bezogen auf eine Markov-Zykluslänge von 3 Wochen .....	50
<b>Tabelle 12</b>	Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Markov-Modellierung der Literaturdaten .....	57
<b>Tabelle 13</b>	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Markov-Modellierung der Literaturdaten .....	58
<b>Tabelle 14</b>	Patientencharakteristika der Ovarialkarzinom-Patientinnen der UFK Jena .....	59
<b>Tabelle 15</b>	Toxizität bei Patientinnen mit einer Platinanaloga/Paclitaxel-Kombination .....	62
<b>Tabelle 16</b>	Übergangswahrscheinlichkeiten / medizinische Variablen der eigenen klinischen Daten .....	66
<b>Tabelle 17</b>	Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten .....	68
<b>Tabelle 18</b>	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten .....	69
<b>Tabelle 19</b>	TNM- und FIGO-Klassifikation .....	83
<b>Tabelle 20</b>	Qualität der eingeschlossenen Studien zur klinischen Effektivität .....	86

<b>Tabelle 21</b>	Gesundheitszustände (Markov-Modell der Literaturdaten) .....	86
<b>Tabelle 22</b>	Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin ....	87
<b>Tabelle 23</b>	Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan .....	88
<b>Tabelle 24</b>	Markov-Spur Carboplatin-Monotherapie gefolgt von liposomalem Doxorubicin .....	89
<b>Tabelle 25</b>	Markov-Spur Carboplatin-Monotherapie gefolgt von Topotecan .....	90
<b>Tabelle 26</b>	Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel (Literaturarm) .....	91
<b>Tabelle 27</b>	Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel (Arm eigene klinische Daten) .....	92

# 1 Einleitung

## 1.1 Ovarialkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie und Prognosefaktoren

Das Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) ist mit einem Anteil von etwa 28 % nach dem Endometrium- und Zervixkarzinom das dritthäufigste Genitalmalignom der Frau. Da im Eierstock mehrere Zelltypen vorhanden sind, aus denen ein Krebs hervorgehen kann, existieren auch verschiedene histologische Typen des Ovarialkarzinoms, die entsprechend der Tumorausbreitung in unterschiedliche pathologische Tumorstadien eingeteilt werden (siehe Anhang 7.1). In etwa 90 % der Fälle handelt es sich um sogenannte epitheliale Tumoren [Jemal et al. 2002].

Von den Malignomen des weiblichen Genitaltraktes hat das Ovarialkarzinom die ungünstigste Prognose. Im 24. Jahresbericht der International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) wurde ein 5-Jahresüberleben von 48,6 % beim epithelialen Ovarialkarzinom über alle FIGO-Tumorstadien (FIGO I-IV) festgestellt [Heintz et al. 2001]. Das Risiko einer nordeuropäischen Frau, im Laufe ihres Lebens zu erkranken, beträgt 1,0 - 1,4 % [Meerpohl et al. 1999, Srivastava et al. 2001]. Die Neuerkrankungsrate zeigt keine wesentlichen Veränderungen in den letzten 20 Jahren; die Mortalität ist in diesem Zeitraum leicht abnehmend [Tumorzentrum München 1998]. 1998 sind in Deutschland bei rund 8.200 Neuerkrankungen 6.027 Frauen an einem malignen Ovarialtumor verstorben (Tab. 1). Im Vergleich hierzu erkranken in Deutschland circa 50.000 Frauen pro Jahr an Brustkrebs, der derzeit häufigsten Todesursache für Frauen in Deutschland [Tumorzentrum München 1998]. Die Ursachen für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms sind bislang nur in Ansätzen aufgeklärt. Hormonelle Faktoren spielen zumindest teilweise eine Rolle in der Ätiologie dieses Tumors [Blaakaer et al. 1993]. Das Risiko, an einem epithelialen Ovarialkarzinom zu erkranken, ist direkt mit dem „Ovulationsalter“, also der Anzahl vorausgegangener Ovulationen, korreliert [Holschneider et al. 2000]. Dabei sind herabgesetzte Ovulationen, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft und früher Eintritt der Menopause mit einem herabgesetztem Risiko assoziiert [Prentice et al. 1987, Narod et al. 1998, 2001, Negri et al. 1999].

*Tabelle 1: Epidemiologie des Ovarialkarzinoms 1998 in Deutschland*

---

**Epidemiologie des Ovarialkarzinoms 1998**

---

[Tumorzentrum München 1998]

---

Ca. 8.200 neue Ovarialkarzinomfälle in Deutschland

6.027 Frauen sind in Deutschland an einem Ovarialkarzinom verstorben

Mittlere Überlebenszeit 2,4 Jahre

90% der malignen Ovarialtumoren sind epithelialen Ursprungs

70% sind Stadium III oder IV bei Diagnose

---

Mehr als 90 % der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, etwa 5 bis 10 % scheinen jedoch genetisch bedingt zu sein [Couch et al. 1998, Holschneider et al. 2000]. Bei Erkrankung einer Verwandten ersten Grades beträgt das relative Risiko 3, bei Frauen mit zwei erkrankten nahen Verwandten liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms bereits bei 30 bis 40 % [Slatery et al. 1993, Lynch et al. 1994]. Die genetische Basis für eine familiäre Disposition zeigt sich unter anderem durch eine Genmutation auf dem Chromosom 17. Die Mutation des BRCA - 1-Gens (Breast Cancer Gene 1) ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Mamma- oder Ovarialkarzinom verbunden. 27 bis 60 % der Frauen mit dieser Genmutation erkranken im Verlauf ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom [Ford et al. 1994, 1998, Struewing et al. 1997, The Breast Cancer Linkage Consortium 1999]. Die Biologie des Tumors hat einen starken Einfluss auf das Überleben der Patientinnen. Wegen fehlender Vorsorge- und Früherkennungsmöglichkeiten sowie fehlender Frühsymptome und rascher intraabdomineller Metastasierung weisen 71 % der Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (FIGO-Stadium II B - IV), demzufolge gehören nur 29 % den günstigeren FIGO-Stadien I – IIa an [Heintz et al. 2001].

Nach der Festlegung des FIGO-Tumorstadiums ist der größte Durchmesser des postoperativ verbliebenen Tumorrests der stärkste unabhängige prognostische Parameter [Gore et al 1999]. Hierbei korreliert die Menge des Resttumors direkt mit dem Überleben [Allen et al. 1995, Scarabelli et al. 2000, Bristow et al. 2002]. Wenn es bei Patientinnen gelingt, den Tumor komplett ohne mikroskopische Reste zu entfernen, dann gilt nach dem 24. Jahresbericht der FIGO eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 58,6 %, bei makroskopisch verbliebenem Tumorrest kleiner als 2 cm 42,3 %. Bleibt ein Tumorrest von mehr als 2 cm, reduziert sich die Wahrscheinlichkeit auf 15,2 % [Heintz et al. 2001]. In der Meta-Analyse von Bristow

und Koautoren konnte gezeigt werden, dass jede Erhöhung der maximalen Tumormassereduzierung um 10 % mit einem 5,5 %igen Anstieg beim medianen Überleben korreliert ist [Bristow et al. 2002].

Weiterhin stellen der retroperitoneale Lymphknotenstatus, das Lebensalter und der präoperative Allgemeinzustand der Patientin wichtige Indikatoren für den weiteren Verlauf der Erkrankung dar. Der Tumormarker CA-125 (Cancer Antigen 125), ein von Ovarialtumoren gebildetes Glykoprotein, ist bei mehr als 90 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom über die Norm erhöht [Bridgewater et al. 1999, Cooper et al. 2002]. Die Halbwertszeit des Tumormarkers CA-125 lässt als Ausdruck des Ansprechens auf die Chemotherapie Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zu [Bridgewater et al. 1999, van Dalen et al. 2000, Armstrong et al. 2002].

Eine Abschätzung der Prognose mit Hilfe von tumorbiologischen Prognosefaktoren wird über die Analyse der Zellproliferation und Apoptose auf der einen Seite sowie der invasiven und metastatischen Kapazität auf der anderen Seite versucht. Einige dieser Faktoren können zusätzliche, vom histologischen Typ, Ausbreitungsstadium und Resttumorstatus unabhängige Informationen liefern. Als ein Beispiel ist der Funktionsverlust des Tumorsuppressor-Gens p53 zu erwähnen, der vor allem für die aggressiven Tumortypen wie seröse Karzinome und fortgeschrittene endometroide Karzinome charakteristisch und von prognostischer Relevanz ist [Thames et al. 2002, Schuijjer et al. 2003]. Der Wert des Steroidhormonrezeptorstatus beim Ovarialkarzinom wird im Gegensatz zum Mammakarzinom nicht einheitlich beurteilt [Hempling et al. 1998, Coughlin et al. 2000]. Ebenso ist nicht eindeutig geklärt, ob die Amplifikation des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor, Signalrezeptor 2, (HER2-neu) Onkogens beim Ovarialkarzinom eine prognostische Bedeutung hat [Ferrandina et al. 2002].

### **1.1.2 Therapiestrategien**

Bei allen Patientinnen wird die weitestgehende Tumorreduktion als primäres Therapieziel angestrebt. Nach der operativen Einschätzung des Tumorwachstums hinsichtlich Organ- und Lymphknotenbeteiligung und der operativen Tumorreduktion bildet die Chemotherapie den zweiten Hauptpfeiler des Therapiekonzepts.

Die Behandlungsstrategie epithelialer Ovarialkarzinome orientiert sich wesentlich an der primären Tumorausdehnung der Erkrankung. Sie ist in der Regel

stadienadaptiert angelegt. Die wichtigsten therapeutischen Optionen sind die chirurgische Tumorreduktion, die Chemotherapie, die Hormontherapie, die rein palliative Strahlentherapie, sowie die Kombination dieser Methoden als multimodaler Therapieansatz [Meerpohl 1999]. Patientinnen mit einem persistierenden oder rezidivierenden Tumor nach Abschluss der Primärtherapie sind derzeit nicht heilbar. Zielkriterien in der Rezidivsituation sind Gewinn an Überlebenszeit, Palliation tumorbedingter Symptome und eine optimale Lebensqualität bei möglichst geringer Toxizität. Bei Beachtung dieser Zielkriterien stehen zur Zeit folgende Therapieoptionen zur Verfügung: „Second-look-Operation“, eine Operationsmethode zur Erfassung der Ausdehnung des Tumorbefalls nach vorausgegangener Therapie, Sekundäroperation, Salvagechemotherapien, Hormontherapie und Immuntherapie [Salom et al. 2002].

### **1.1.3 Chemotherapie beim epithelialen Ovarialkarzinom**

In der Tabelle 2 sind die wichtigsten Zytostatika, die bei der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms eingesetzt werden, ihre pharmakologischen Eigenschaften und häufig auftretende Nebenwirkungen dargestellt.

#### **Adjuvante Chemotherapie des frühen epithelialen Ovarialkarzinoms**

Im Unterschied zu verschiedenen Studien der letzten Jahre [Bolis et al. 1995, Tropé et al. 2000], bei denen kein Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie für Patientinnen in den Frühstadien Ia bis IIa nachgewiesen werden konnte, berichten Vergote und Koautoren [ICON1-ACTION Trial 2003] in ihrer großen randomisierten Studie über einen signifikanten Vorteil auch für diese Frühstadien. Alle Patientinnen mit einem FIGO-Stadium größer als Ia und einem G2- oder G3-Tumor und/oder nicht-muzinöser oder nicht-endometroider Histologie profitierten von einer adjuvanten Chemotherapie. Sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben waren für das chemotherapierte Patientinnenkollektiv signifikant besser.



Tabelle 2: Zytostatika zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms

Zytostatika	Pharmakologische Eigenschaften	Häufige Nebenwirkungen
<b>Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin)</b>	Interkalierend, binden an DNA; Inhibition der DNA-Polymerase 1	Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarksuppression und kardiotoxische Nebenwirkungen
<b>Pegyliertes liposomales Doxorubicin</b>	Anthrazyklin-Antibiotikum; interkalierend mit Bindung an DNA; Inhibition der DNA-Polymerase 1	Hand-Fuß-Syndrom, Neutropenie
<b>Alkylans (Cyclophosphamid)</b>	Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge; zellzyklusspezifisch	Knochenmarksuppression, Haarausfall, Urotoxizität
<b>Alkylans (Treosulfan)</b>	Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge	Knochenmarksuppression, plötzlich auftretende Hautrötungen („skin rushes“)
<b>Etoposid</b>	Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase; interagiert mit Topoisomerase II	Knochenmarksuppression, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie
<b>Gemcitabin</b>	Antimetabolit; Blockade der Ribonukleotidreduktase, die Deoxynukleosidtriphosphate für die DNA-Synthese liefert; zellphasenspezifisch (S-Phase)	Thrombozytopenie, Hautrötung
<b>Platinverbindungen (Cisplatin, Carboplatin)</b>	Verhindert DNA-Replikation	Knochenmarksuppression, Nephrotoxizität, Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen
<b>Taxane (Paclitaxel, Docetaxel)</b>	Antimikrotubuläre Wirkung mit multipler Spindelbildung während des Mitosevorgangs	Knochenmarkdepression, Alopezie und periphere Neuropathien
<b>Topotecan</b>	Topoisomerase-I-Hemmer; DNA-Einzelstrangbrüche	Knochenmarksuppression

### Adjuvante Chemotherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms

Die Alkylanzien mit den Vertretern Melphalan und Cyclophosphamid waren die ersten Substanzen mit gesicherter Monoaktivität und galten bis Mitte der 70er Jahre als Standardtherapie [Omura et al. 1983]. Mit der Einführung von cisplatinhaltigen Kombinationstherapien konnten deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden. Die Kombinationen Cyclophosphamid/Adriamycin/Cisplatin und Cyclophosphamid/Cisplatin wurden ab Mitte der 80er Jahre als neuer Standard in der Primärtherapie definiert [Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia 1987, Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group 1991]. Mitte der 90er Jahre wurde mit Paclitaxel, dem ersten Vertreter der Substanzklasse der Taxane, eine weitere Substanz in die Therapie des Ovarialkarzinoms eingeführt. McGuire et al. und Piccart et al. konnten zeigen, dass die Kombination Cisplatin/Paclitaxel der Kombination aus Cisplatin und Cyclophosphamid überlegen ist [McGuire et al. 1996, Piccart et al. 2000]. Gleichzeitig wurde in einer systematischen Metaanalyse [Advanced Ovarian

Cancer Trialists' Group 1998] und anderen Studien [Adams et al. 1998; Berek et al. 1999] nachgewiesen, dass Carboplatin und Cisplatin äquieffektiv sind bei deutlich niedriger Langzeittoxizität von Carboplatin.

Die gegenwärtige Standardtherapie ist die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel [Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002]. Die Überlegenheit der Paclitaxel/Platin-Therapie konnte in der Studie der Studiengruppe „International Collaboration on Ovarian Neoplasms“ (ICON-3-Studie) und der Studie von Muggia et al. nicht gezeigt werden [Muggia et al. 2000, ICON Collaborateurs 2002]. Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit waren hier die Kombinationsbehandlungen Platin/Paclitaxel und die Platin-Monotherapie äquieffektiv.

### **Rezidiv-/Salvagechemotherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms**

Mindestens 70 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickeln ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre [Höberg et al. 2001, Heintz et al. 2001].

Zur Zeit existiert noch keine Standardchemotherapie bei der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs und es sind nur wenige randomisierte Studien hierzu publiziert worden. Zudem sind Vergleiche der Studienergebnisse wegen unterschiedlicher Vorthérapien, Zielkriterien und Definitionen von Platinresistenz nur eingeschränkt möglich.

Abhängig vom Ansprechen auf die Primärtherapie werden unterschiedliche Strategien angewendet [Markman et al. 1991, 1997, Berek et al. 1999]. So besteht für sogenannte platinsensible Patientinnen, die gut auf eine Platintherapie angesprochen haben, und bei denen ein Rezidiv nach 6 Monaten oder später aufgetreten ist, die Möglichkeit einer Platinreinduktionstherapie. Patientinnen, die unter einer platinhaltigen Chemotherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie eine Progression erleiden, werden als platinresistent bezeichnet. Bei platinsensiblen und -resistenten Ovarialkarzinomen kommt eine Monotherapie mit verschiedenen Zytostatika wie beispielsweise Topotecan, liposomales Doxorubicin, Gemcitabin, Treosulfan oder Etoposid mit vergleichbaren Ansprechraten in Frage [du Bois 2001]. Die Wahrscheinlichkeit auf eine Second-line-Chemotherapie anzusprechen, steigt mit der Länge des rezidivfreien Intervalls [Markman et al. 1997, Gronlund et al. 2001, Harries et al. 2001].

## 1.2 Entscheidungsanalyse und Markov-Modellierung

### 1.2.1 Entscheidungsanalyse

Die Entscheidungsanalyse ist definiert als ein systematischer und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Komplexe medizinische Probleme können in Komponenten, die klein genug sind, um beschrieben und analysiert zu werden, unterteilt werden. Die Struktur des Ablaufs aller möglichen Ereignisse wird meist in Form von Ereignisbäumen dargestellt. Wenn jeder mögliche Ergebnisparameter wie beispielsweise Lebenserwartung oder qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) mit seiner Wahrscheinlichkeit gewichtet wird, kann man an jedem Entscheidungsknoten in einem Modell diejenige Strategie identifizieren, die Nutzen maximiert, Kosten minimiert oder eine optimale Balance zwischen Nutzen und Kosten erbringt [Sonnenberg et al. 1993]. Weiterhin können die erwarteten Unterschiede bei den Ergebnisparametern innerhalb einer gesamten Population dargestellt oder die Progression einer Erkrankung über eine bestimmte Zeit mit den zugehörigen Handlungsalternativen modelliert werden.

Entscheidungsanalyse in der Medizin vergleicht in der Regel den erwünschten Endpunkt, der durch eine Intervention verbessert wird (Benefit), die Risiken und die Kosten therapeutischer Alternativen oder Verfahrensalternativen. Im öffentlichen Gesundheitswesen werden Entscheidungsanalysen verwendet, um den Benefit und die Kosten verschiedener Handlungsoptionen zu analysieren. Mediziner und Epidemiologen stützen sich bei der Entwicklung ihrer praktischen Richtlinien und Anweisungen zu konkreten Therapieentscheidungen auf Entscheidungsanalysen, die flexibel genug sind, alle patientenrelevanten Faktoren zu berücksichtigen. Dabei wird immer der inkrementelle Ansatz gewählt, das bedeutet, dass die Differenzen der Kosten den Differenzen der medizinischen Effektivität der evaluierten Verfahren gegenübergestellt werden [Siebert et al. 2000].

Bei der Modellierung bzw. Analyse eines Entscheidungsproblems werden zwei probabilistische Verfahren unterschieden, das Entscheidungsbaumverfahren und die Markov-Modellierung. Das Entscheidungsbaumverfahren ist bei einfachen Entscheidungssituationen anzuwenden, die einen kurzen Zeithorizont besitzen, in dem alle handlungsstrategiebedingten Ereignisse eintreten [Siebert et al. 2000].

### 1.2.2 Markov-Modellierung

Markov-Modelle werden verwendet, wenn ein Entscheidungsproblem Risiken beinhaltet, die konstant über eine bestimmte Zeit bestehen, die Zeit für das Auftreten einer Veränderung entscheidend ist, und wichtige Veränderungen mehr als einmal auftreten [Sonnenberg et al. 1993]. Markov-Modelle können daher insbesondere bei komplexeren Problemen mit längerem Zeithorizont eingesetzt werden.

Die Effizienz einer medizinischen Intervention ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen Ressourceneinsatz und dem Ergebnis der medizinischen Intervention. Der intuitive Weg, mit dem ein Markov-Modell sowohl Kosten als auch klinische Effektivität betrachtet, macht es zu einem wirkungsvollen Instrument für ökonomische Analysen [Briggs et al. 1998].

#### Wahl der Perspektive

Die Wahl der Perspektive, aus denen das Entscheidungsproblem betrachtet werden soll, hängt entscheidend von der Fragestellung ab. So kann ein Entscheidungsproblem beispielsweise aus Sicht der Patienten, der Leistungserbringer (z.B. Kliniken), der Kostenträger (z.B. Krankenkassen), der Hersteller von Arzneimitteln, der Gesundheitsbehörden oder der Gesellschaft aufgestellt werden [Siebert et al. 2000]. Die Parameter, die in das Modell einfließen, müssen der jeweiligen Sichtweise gerecht werden.

#### Gesundheitszustände und Zeithorizont

Markov-Modelle setzen voraus, dass sich ein Patient zu allen Zeitpunkten in einem definierten Gesundheitszustand befindet. Alle Veränderungen des Krankheitsbildes werden als Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem anderen definiert. Jedem Gesundheitszustand ist ein Nutzen zugeteilt und der Beitrag dieses Nutzens zu der Gesamtprognose hängt von der Zeitspanne ab, die in dem jeweiligen Zustand verbracht wird. Die Gesundheitszustände sollten so gewählt werden, dass sie sowohl klinisch als auch ökonomisch die bedeutenden Ereignisse in dem Krankheitsverlauf, der modelliert wird, darstellen können. Bei der Modellierung einer Krebserkrankung können Gesundheitszustände wie beispielsweise partielle und komplette Remission, Progression, Metastasierung und als Endpunkt der Tod mit den zugehörigen Kosten und Nutzwerten, gewählt werden, um den Krankheitsverlauf adäquat darzustellen. Als Ergebnisse können gerettete Lebensjahre, die Kosten der verschiedenen Interventionen und die Lebensqualität verglichen werden. Aus praktischen Gründen

wird ein endlicher Zeithorizont für die Beobachtung definiert, dessen Länge sich nach der zu beschreibenden Krankheit richtet. Für ein Modell zur Abbildung sehr langer Zeitspannen kann die Zykluslänge beispielsweise auf ein Jahr festgelegt werden. Bei kürzeren Zeitrahmen mit schnellerer Abfolge der Ereignisse kann eine kürzere Zykluslänge beispielsweise monatlich oder wöchentlich angemessen sein.

Der Zeithorizont der Analyse teilt sich in identische Zeiteinheiten, die als Markov-Zyklen bezeichnet werden. Am Ende jedes Markov-Zyklus kann der Patient einen einzigen Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem weiteren vollziehen. Er kann aber auch in dem Gesundheitszustand selbst verbleiben. Nur bestimmte Übergänge sind erlaubt. Unter der Annahme, dass sich jeder Patient nur in einem Gesundheitszustand befindet, ist die Wahrscheinlichkeit in einem Gesundheitszustand zu verbleiben eins minus der Wahrscheinlichkeit diesen Gesundheitszustand zu verlassen [Sonnenberg et al. 1993].

### **Genauigkeit versus Einfachheit**

Alle relevanten Handlungsalternativen müssen so genau und einfach wie möglich bei der Modellierung eingebunden werden. Bei einem Markov-Modell wird nicht die reale Welt dargestellt, sondern vereinfacht und stilisiert die wichtigsten Komponenten zur Widerspiegelung des Entscheidungsproblems. Um den angemessenen Komplexitätsgrad zu bestimmen, muss der Analyst entscheiden, ob das Modell die Schlüsselwerte für eine korrekte Beschreibung der Ergebnisse enthält. Für ein sehr komplexes Markov-Modell sind oftmals Daten für die Übergangswahrscheinlichkeiten nicht vorhanden, doch beschreibt das Modell besser die Natur des Problems. Ein einfaches Modell dagegen enthält unter Umständen nicht die wichtigsten Komponenten, die zur Widerspiegelung des Entscheidungsproblems notwendig wären.

### **Wahrscheinlichkeiten, Nutzwerte, Kosten und Outcomes**

Die Tendenz eines Patienten, einen Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem weiteren zu vollziehen, wird durch die Übergangsrate bzw. Übergangswahrscheinlichkeit bestimmt. Wird als Ergebnisparameter die Überlebenszeit gewählt, werden die durchschnittlichen Zeiten addiert, die in einem Zyklus verbracht werden. Wird ein Nutzwert wie beispielsweise die Lebensqualität einbezogen, wird jedem Gesundheitszustand ein bestimmter Wert in Relation zu einem perfekten Gesundheitszustand zugeordnet. Bei den Nutzwerten kann etwa

dem Zustand der vollkommenen Gesundheit der Wert 1 und dem schlechtesten Zustand, dem Tod, der Wert 0 zugeschrieben werden. Als Ergebnis (Outcome) erhält man dann qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs). Die Outcomes können auch in Form von gewonnenen Lebensjahren, Anzahl von Erkrankungen oder Komplikationen, die verhindert wurden, ausgedrückt werden.

Der Ressourcenverbrauch wird in der Regel durch die Kosten bestimmt. Die Kosten werden grundsätzlich in drei Gruppen eingeteilt: direkte, indirekte und unbestimmte, intangible Kosten. Die direkten Kosten umfassen die direkt zugeordneten Kosten wie beispielsweise Personalkosten, Diagnostik, Arzneimittel und Operationskosten. Die indirekten Kosten erbringen keine medizinisch/pflegerischen Leistungen mit direktem Patientenbezug und beinhalten vor allem die Kosten der medizinischen und nichtmedizinischen Infrastruktur [Kalkulation von Fallkosten 2002]. Schwierig erfassbar sind die intangiblen Kosten. Den intangiblen Kosten zugerechnet werden vor allem die monetäre Bewertung unerwünschter Begleitsymptome, psychologische Faktoren wie Stress, Angst und Schmerzen sowie die Verschlechterung der Verträglichkeit und Compliance [Szucs et al. 1995]. Wird eine ökonomische Untersuchung durchgeführt, in welcher die Kosten in monetären Einheiten und die Ergebnisse in nicht-monetären ausgedrückt werden (Kosten-Effektivitäts-Analyse), müssen die Kosten mit einbezogen werden, die während des Aufenthalts in dem jeweiligen Gesundheitszustand bezogen auf die Markov-Zykluslänge entstehen [Sonnenberg et al. 1993, Szucs et al. 1995]. Die Kosten und die Outcome-Parameter werden separat in einem Markov-Modell berechnet. Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis wird wie bei einem Entscheidungsbaumverfahren berechnet [Weinstein 1977]. Wird eine ökonomische Untersuchung durchgeführt, in welcher die Kosten monetär, die Konsequenzen jedoch als Nutzwert ausgedrückt werden (Kosten-Nutzwert-Analyse), müssen die Kosten und die Nutzwerte mit einbezogen werden, die während des Aufenthalts in dem jeweiligen Gesundheitszustand bezogen auf die Markov-Zykluslänge entstehen [Sonnenberg et al. 1993].

## **Diskontierung**

Eine weitere wichtige Grundvoraussetzung einer ökonomischen Evaluation ist die Berücksichtigung von Kosten- und Nutzenströmen bezogen auf die Zeitachse. Aus ökonomischer Sicht sind Kosten und Nutzen, die erst in der Zukunft zum Tragen kommen, anders zu bewerten als solche, die kurzfristig anfallen. Künftige Kosten und

Nutzen sollten deshalb auf einen entsprechenden Gegenwartswert diskontiert, das heißt mittels eines entsprechenden Zinsfußes adaptiert werden [Krahn 1993].

### **Halbzykluskorrektur (“half-cycle correction”)**

Beim Markov-Modell kann ein Patient mit Festlegung der Gesundheitszustände und der Markov-Zykluslänge jeweils nur einen einzigen Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem anderen entweder am Anfang oder am Ende des Zyklus vollziehen. In der Wirklichkeit jedoch geschehen diese Übergänge kontinuierlich während des gesamten Markov-Zyklus. Um eine Unter- oder Überbewertung der Ergebnisse bei einem Übergang am Anfang oder am Ende der Markov-Zyklen zu vermeiden, wird die Halbzykluskorrektur („half-cycle correction“) verwendet. Hierbei wird ein Übergang auf halbem Wege der Zykluslänge festgelegt.

### **Markov-Annahme**

Eine Besonderheit des Markov-Modells ist die Annahme, dass die Übergangswahrscheinlichkeiten ausschließlich vom Gesundheitszustand des aktuellen Zyklus abhängen. Das Markov-Modell hat somit kein Gedächtnis für frühere Zustände (Markov-Annahme) [Beck et al. 1983].

### **Markov-Prozess**

Die Wahrscheinlichkeit, einen erlaubten Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem weiteren zu vollziehen, wird durch die Übergangswahrscheinlichkeiten festgelegt. Markov-Prozesse, bei denen die Übergangswahrscheinlichkeiten konstant über die Zeit sind, werden als Markov-Ketten bezeichnet [Beck et al. 1983].

### **Graphische Darstellung**

Markov-Modelle werden in Form von Blasendiagrammen oder Entscheidungsbäumen dargestellt. In dem Blasendiagramm (Abb. 1a) werden die Gesundheitszustände „gesund“, „krank“ und „tot“ als Kreise dargestellt. Die Pfeile, die beispielsweise die Kreise „gesund“ und „krank“ verbinden, zeigen erlaubte Übergänge zwischen den beiden Gesundheitszuständen. Der Tod stellt hier einen absorbierenden Zustand dar, das heißt, dass kein Übergang zu einem anderen Zustand möglich ist.

Entscheidungsbäume sind horizontale Strukturen, bei denen in Abfolge von Ästen und Knoten das Entscheidungsproblem dargestellt wird (Abb. 1b). Hierbei werden vier Knoten unterschieden: Entscheidungs-, Markov-, Zufalls- oder Ergebnisknoten.

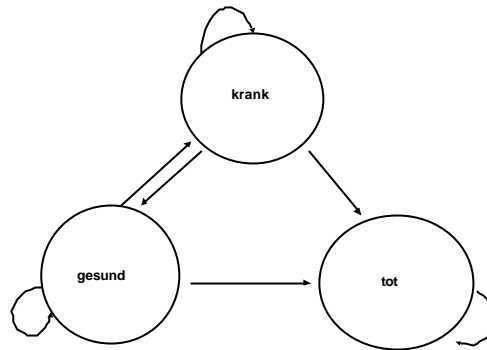


Abbildung 1a: Markov-Modell als Blasendiagramm

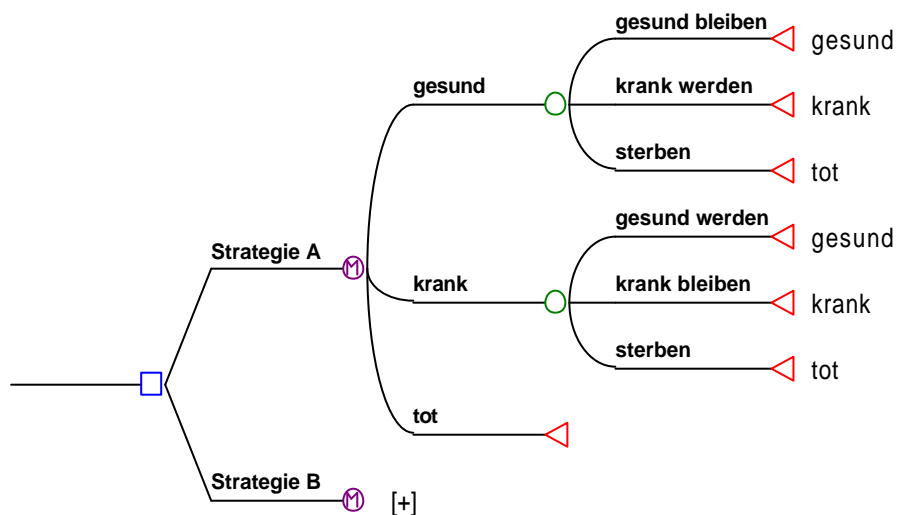


Abbildung 1b: Markov-Modell als Entscheidungsbaum ([+] = weitere Aufzweigung)

Ein Entscheidungsknoten (Rechteck) wird verwendet, um die verschiedenen Interventionen, Strategien oder Handlungsalternativen aufzuzeigen. Für jede Handlungsalternative ergeben sich Verästelungen, die zu Markov-Knoten (Kreis mit M) und dann zu Zufallsknoten (Kreise) führen, an denen sich der Baum weiter aufzweigt. An den Ergebnisknoten (Dreieck) wird über die Übergangswahrscheinlichkeiten festgelegt, ob ein Übergang zu einem anderen Gesundheitszustand vollzogen wird oder nicht. Der Ergebnisknoten wird daher auch als „jump-state“ bezeichnet. Mindestens ein Ergebnisknoten sollte als absorbierender Status definiert werden, aus dem kein Übergangsweg heraus führt [Siebert et al. 2000].



## **Markov-Kohorten- und Monte-Carlo-Simulation**

Der Erwartungswert des Prozesses wird durch Multiplizieren des prozentualen Anteils der Kohorte, die sich in einem Gesundheitszustand befindet, mit den inkrementellen Werten (Kosten, Nutzen), die dem Status zugeordnet sind und Aufsummieren dieser Produkte über alle Gesundheitszustände und Zyklen ermittelt [Sonnenberg et al. 1993]. Die Kohorten-Simulation kann als „Markov-Spur“ in tabellarischer Form dargestellt werden, in der der Anteil der Patientinnen, die sich in den jeweiligen Gesundheitszuständen bezogen auf den Markov-Zyklus befinden, erkennbar ist. Im Gegensatz zu der Kohorten-Simulation, in der die Prognose einer hypothetischen Anzahl von Patienten simuliert wird, bestimmt die Monte-Carlo-Simulation die Prognose einer großen Anzahl einzelner Patienten. Der Erwartungswert der Monte-Carlo-Simulation wird durch die Summe der inkrementellen Werte der Serien der Gesundheitszustände, die das Individuum durchquert hat, bestimmt [Sonnenberg et al. 1993].

## **Berechnung der Erwartungswerte**

Für jede Handlungsalternative wird der mit den Pfadwahrscheinlichkeiten gewichtete Mittelwert der jeweiligen diskontierten Ergebnisparameter berechnet. Dies können beispielsweise Kosten und gerettete Lebensjahre sowie inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse sein. Nach Eliminieren aller unterlegenen Strategien aus dem Markov-Modell steht die Handlungsalternative mit dem maximalen Erwartungswert fest.

Das Ergebnis der Markov-Modells ist unter Berücksichtigung der getroffenen Annahmen und der Datenqualität innerhalb des medizinischen und ökonomischen Problemkontextes zu bewerten.

## **Sensitivitätsanalyse**

Werte für Wahrscheinlichkeiten, Nutzwerte und Kosten sind die Basiselemente einer Entscheidungsanalyse, die in der Regel mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind. Der Bereich, in dem die Werte als zuverlässig geschätzt betrachtet werden können, wird entweder über das 95 %-Konfidenzintervall einer einzelnen Studie oder über die Variationsbreite verschiedener Studien festgelegt. Zur Prüfung der Stabilität der Ergebnisse werden mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen die Wahrscheinlichkeiten, Nutzwerte und Kosten systematisch verändert und die Auswirkungen der Veränderungen auf das Ergebnis betrachtet.

## 2 Ziele der Arbeit

### Definition des entscheidungsanalytischen Problems

In der modernen Onkologie beeinflusst die Frage nach den Kosten der Behandlung des Patienten die medizinische Therapieentscheidung [Bennett et al. 1997]. Neuartige Zytostatika sind heute in der Regel Hochpreisprodukte. Obwohl die Einführung von Taxanen, liposomalem Doxorubicin und Topoisomerasehemmern neue Perspektiven für die Behandlung des Ovarialkarzinoms eröffnete, machen es die zunehmend begrenzten finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem für Kostenträger und Leistungserbringer notwendig, teure Therapieregime nicht nur auf ihre Wirksamkeit, sondern auch auf ihre Kosten im Vergleich zur etablierten Standardtherapie zu überprüfen. Im Bereich der Onkologie wächst deshalb die Bedeutung pharmakoökonomischer Untersuchungen als Entscheidungshilfe bei Fragen der Erstattungsfähigkeit, bei der Aufnahme in Behandlungsrichtlinien, aber auch bei der optimalen Verteilung vorhandener Ressourcen im Rahmen des neuen Fallpauschalenentgeltsystems (Diagnosis Related Groups (DRG)) in Deutschland. Zur Untersuchung pharmakoökonomischer Fragestellungen in der Onkologie wird derzeit am häufigsten die Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, da sie den Vergleich unterschiedlich wirksamer Therapiemaßnahmen und der damit verbundenen Kosten ermöglicht [Briggs et al. 1998].

Bei der Behandlung des Ovarialkarzinom besteht seit Veröffentlichung der ICON-3-Studie Unsicherheit darüber, welche Chemotherapie in der initialen systemischen Behandlung die geeignetste ist. Im allgemeinen wird heute die First-line-Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach einer radikalen Operation als Standard angesehen, obwohl in der ICON-3-Studie und GOG-132-Studie hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine Platin-Monotherapie und eine Platinanalogum/Paclitaxel-Therapie als äquieffektiv eingeschätzt wurden. In der Rezidivsituation stehen verschiedene Chemotherapien wie Topotecan, Anthrazykline und Platin mit vergleichbaren Ansprechraten zur Verfügung. Sowohl in der First-line-Therapie als auch in der Salvagetherapie ist die Auswahl einer Chemotherapie mit unterschiedlichen Kosten und Nutzen verbunden.

Überprüfen die oben genannten Studien die klinisch-therapeutische Effektivität, so liegt bislang noch keine veröffentlichte Analyse zur Kosten-Effektivität der Paclitaxel/Platinanaloge-Kombination gegenüber einer Carboplatin-Monotherapie vor. Zudem ist nach Kenntnisstand der Autorin (M.F.) bisher nur die Kosten-

Nutzwert-Analyse von Ortega et al. zum Ovarialkarzinom veröffentlicht, in der zusätzlich zur First-line-Chemotherapie eine Second-line-Chemotherapie mit Effektivitäts- und Kostendaten mit in die Analyse eingeschlossen wurde.

**Folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:**

- (1) Das erst in den letzten Jahren in der Gesundheitsökonomie verwendete Markov-Modell soll besonders geeignet sein, zyklische und komplexe Prozesse, wie sie im Laufe einer Krebserkrankung auftreten, abzubilden. Deshalb soll in dieser Arbeit die Eignung des Markov-Modells für die entscheidungsanalytische Modellierung mehrerer sich aus den oben genannten ergebenden Fragestellungen überprüft werden.
- (2) Aus Sicht des Klinikums als Leistungserbringer soll auf der Basis der relevanten Literatur die Kosteneffektivität der Paclitaxel/Platin-Behandlung versus einer Carboplatin-Monotherapie unter Hinzufügung von Topotecan oder liposomalem Doxorubicin als Second-line-Chemotherapie entscheidungsanalytisch geprüft werden. In die Analyse sollen insbesondere das erneute Ansprechen auf eine Second-line-Chemotherapie, die Darstellung der Ereignisse während und nach den einzelnen Chemotherapien wie Therapieabbruch, Auftreten von Nebenwirkungen sowie Ansprech- und Sterbewahrscheinlichkeiten miteinbezogen werden, um eine möglichst realitätsnahe Modellierung zu erreichen.
- (3) Zudem sollen Daten der Ovarialkarzinom-Patientinnen, die in der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena behandelt wurden, hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der erfassten Nebenwirkungen untersucht werden.
- (4) Schließlich werden die Daten der Patientinnen, die in der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena Carboplatin/Paclitaxel als First-line-Chemotherapie erhalten haben, den Literaturdaten entscheidungsanalytisch gegenübergestellt.

## **3 Material und Methoden**

Es wurden zwei entscheidungsanalytische Markov-Modelle entwickelt, welche die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Paclitaxel und Platinderivaten in der First-line-Chemotherapie und den Einsatz von Topotecan und liposomalem Doxorubicin in der Second-line-Chemotherapie bei der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms abbilden. Dazu wurden klinische und ökonomische Daten aus einer eigenen Literaturrecherche sowie klinische und ökonomische Daten verschiedener Einrichtungen des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena verwendet.

Die Beschreibung der Literaturrecherche, der klinischen Studien und der ökonomischen Analysen erfolgt in Kapitel 3.1. In Kapitel 3.2 wird die Methodik der Markov-Modellierung unter Einbezug der Literaturdaten beschrieben; in Kapitel 3.3 dagegen wird die Methodik der Auswertung der eigenen klinischen Daten der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena und deren Markov-Modellierung dargestellt.

Für die entscheidungsanalytischen Modellierungen wurde die Software DATA pro<sup>®</sup> (TreeAge Software, Inc., Williamstown, USA, [www.treeage.com](http://www.treeage.com)) verwendet.

### **3.1 Literatur-Recherche zur chemotherapeutischen Effektivität und Kosten-Effektivität**

#### **3.1.1 Suchstrategie**

Die folgenden Datenbanken wurden nach relevanter Literatur, die zwischen dem 1. Januar 1995 und 30. Juni 2003 veröffentlicht wurde, durchsucht (siehe Anhang 7.2):

- MEDLINE
- Embase
- Cancer Lit
- Cochrane Controlled Trials Register

Als weitere Quelle wurden Zusammenfassungen wissenschaftlicher Kongressbeiträge ausgewertet. Suchziel waren Beiträge über die First-line-Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms mit Paclitaxel und Platinanaloga. In

der Rezidivsituation wurde nach Mono- und Kombinationstherapien mit Topotecan und liposomalem Doxorubicin gesucht. Ausgeschlossen wurden Studien, die eine intraperitoneale oder orale Gabe der Chemotherapeutika oder eine Hochdosis-Chemotherapie beinhaltet hatten. In einem ersten Schritt erstreckte sich die Suche auf Meta-Analysen und randomisierte Phase-III-Studien sowie komplette ökonomische Evaluationen. Wenn nicht mindestens zwei Phase-III-Studien oder eine Meta-Analyse verfügbar waren, wurde die Suche auf Phase-II-Studien erweitert. Die Kriterien für die Auswahl von Phase-II-Studien waren: Eine Anzahl von mindestens 40 Patientinnen, die Angabe von demographischen Daten, ein prospektives Design und Multizentrität. Teilnehmer der Studien mussten Patientinnen mit entweder frühem (FIGO-Stadium I - IIa) oder fortgeschrittenem (FIGO-Stadium IIb - IV) Ovarialkarzinom sein, deren Therapieerfolg in Form von komplettem Response (CR) oder partiellem Response (PR), progressionsfreiem Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Symptomverbesserung, Lebensqualität (QoL), Nebenwirkungen oder Therapiekosten festgehalten wurde [Guyatt et al. 1994, Drummond et al. 1997]. Studien, die keine Überlebensdaten enthielten und deren Therapieerfolg ausschließlich in Form von Ansprechraten ohne Angabe von Überlebenszeiten festgehalten wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die methodische Qualität jeder eingeschlossenen Studie wurde mit Hilfe einer vordefinierten Checkliste (siehe Anhang 7.3) überprüft. In Tabelle 3 (umseitig) sind alle Studien, die in Kapitel 3.1.2, 3.1.3 und 3.1.4 im Detail beschrieben werden, zusammengefasst.

Tabelle 3: klinische Studien und ökonomische Analysen

Autor	Originaltitel	Zeitschrift
<b>Klinische Studien</b>		
McGuire et al.	<b>Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin</b> in patients with stage III and stage IV ovarian cancer	N Engl J Med 1996
Ten Bokkel Huinink et al.	<b>Topotecan versus paclitaxel</b> for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer	J Clin Oncol 1997
Gordon et al.	Phase II study of <b>liposomal doxorubicin</b> in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer.	J Clin Oncol 2000
Muggia et al.	Phase III randomized study of <b>cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel</b> in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study	J Clin Oncol 2000
Piccart et al.	Randomized intergroup trial of <b>cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide</b> in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year-results	J Natl Cancer Inst 2000
Gordon et al.	Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of <b>pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan</b> .	J Clin Oncol 2001
ICON 3	<b>Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin</b> in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial.	Lancet 2002
<b>Ökonomische Analysen</b>		
Elit et al.	Economic and policy implications of adopting <b>paclitaxel</b> as first-line therapy for advanced ovarian cancer: an Ontario perspective	J Clin Oncol 1997
McGuire et al.	Analysis of the cost-effectiveness of <b>paclitaxel</b> as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer	J Clin Oncol 1997
Ortega et al.	Cost-utility analysis of <b>paclitaxel</b> in combination with cisplatin for patients with advanced ovarian cancer	Gynecol Oncol 1997
Berger et al.	Cost-effectiveness analysis of <b>paclitaxel</b> and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European perspective.	Eur J Cancer 1998
Messori et al.	Pharmacoeconomic profile of <b>taxanes</b> in advanced ovarian cancer	Anticancer Drugs 1998
Stinson et al.	Cost analysis of <b>second-line therapies</b> for platinum-refractory ovarian cancer: reimbursement dilemma for Medicare patients.	Cancer Invest 1999
Neymark et al.	Cost effectiveness of <b>paclitaxel/cisplatin compared with cyclophosphamide/cisplatin</b> in the treatment of advanced ovarian cancer in Belgium	Pharmacoeconomics 2002
Smith et al.	A comparative economic analysis of <b>pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan</b> in ovarian cancer in the USA and the UK.	Annals of Oncology 2002

### 3.1.2 First-line-Chemotherapie: Paclitaxel plus Platinanaloga

#### Ein- und ausgeschlossene Studien

Sechs randomisiert kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Gesamtzahl von 4.051 teilnehmenden Patientinnen, in denen eine Paclitaxel/Platinanaloga-Kombination mit einer platinhaltigen Kontrollbehandlung in der First-line-Therapie verglichen wurde, wurden identifiziert: die Intergroup-Studie [Piccart et al. 2000], die ICON-3-Studie [ICON Collaborateurs 2002], die GOG-111-Studie [McGuire et al. 1996, 1999], die GOG-132-Studie [Muggia et al. 2000] und die Studien von Wolf [Wolf et al. 1999] und Gennatas [Gennatas et al. 2000]. Die vier großen Phase-III-Studien (ICON-3-, GOG-111-, GOG-132- und Intergroup-Studie) erfüllten die Einschlusskriterien (Tab. 4) (siehe Anlage 7.3). Die Wertigkeit der anderen zwei Studien (Wolf et al. 1999 und Gennatas et al. 2000) konnte aufgrund fehlender Detailinformationen nicht bestimmt werden, da sie nur als Kongressberichte erhältlich waren. Sie wurden daher von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die ICON-3-Studie bestimmte die Effektivität der Kombination Paclitaxel plus Carboplatin, wohingegen die anderen drei Studien die Effektivität der Kombination Paclitaxel plus Cisplatin untersuchten.

Da mehr als zwei große randomisierte Phase-III-Studien gefunden werden konnten, wurden keine Phase-II-Studien in diese Untersuchung aufgenommen.

Insgesamt sechs ökonomische Analysen wurden identifiziert [Elit et al. 1997, McGuire et al. 1997, Ortega et al. 1997, Berger et al. 1998, Messori et al. 1998, Neymark et al. 2002].

#### Responserate

Die Responseraten in der GOG-111-Studie und der Intergroup-Studie waren für das Paclitaxeltherapierte Patientenkollektiv signifikant höher als für die Kontrollgruppe (73% versus 60%,  $p = 0,01$ ; 59% versus 45%,  $p = 0,01$ ). In der GOG-132-Studie war die Responserate für die Paclitaxel-Monotherapie signifikant niedriger verglichen mit den Cisplatin-haltigen Chemotherapien (42% versus 67%,  $p < 0,01$ ). In der ICON-3-Studie wurden die Responseraten nicht ermittelt.

#### Medianes progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 14,1 Monate im Paclitaxel/Platinarm der GOG-132-Studie, 18,0 Monate in der GOG-111-Studie, 15,5 Monate in der Intergroup-Studie und 17,1 Monate in der ICON-3-Studie. Die

Patientinnen des Paclitaxel/Platin-Arms der GOG-111-Studie und der Intergroup-Studie hatten eine signifikant höhere mediane progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patientinnen der Kontrollgruppe (18 Monate versus 13 Monate,  $p=0,016$  bzw. 15,5 Monate versus 11,5 Monate,  $p=0,0005$ ). In der ICON-3-Studie dagegen konnte kein Unterschied in den Gruppen festgestellt werden (17,1 Monate versus 16,1 Monate,  $p=0,24$ ). Die GOG-132-Studie zeigte weiterhin, dass die Gabe von Cisplatin allein oder in Kombination mit Paclitaxel in einem verbesserten Ansprechen und in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verglichen mit Paclitaxel allein resultierte (16,4 Monate versus 14,1 Monate versus 10,8 Monate,  $p<0,001$ ).

### **Medianes Gesamtüberleben**

Die mediane Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit betrug im Paclitaxel/Platin-Arm 26,3 Monate in der GOG-132-Studie, 35,6 Monate in der Intergroup-Studie, 38,0 Monate in der GOG-111-Studie und 37,6 Monate in der ICON-3-Studie. Die Patientinnen des Paclitaxel/Platin-Arms der GOG-111-Studie und der Intergroup-Studie hatten eine signifikant höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit als die Patientinnen der Kontrollgruppe (38 Monate versus 24 Monate,  $p<0,001$ ; 35,6 Monate versus 25,8 Monate,  $p=0,0016$ ). In der ICON-3-Studie dagegen konnte kein Unterschied in den Gruppen festgestellt werden (37,6 Monate versus 36,1 Monate,  $p=0,53$ ). Auch in der GOG-132-Studie war das Gesamtüberleben in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar (30,2 Monate versus 26,3 Monate versus 25,9 Monate,  $p=0,31$ ).

### **Nebenwirkungen und Lebensqualität**

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Lebensqualität zwischen den Kontroll- und Forschungsarmen in der GOG-111-Studie und der ICON-3-Studie festgestellt. Die ICON-3-Studie fand signifikant weniger hämatologische Toxizitäten im Paclitaxel/Carboplatin-Kollektiv als im Carboplatin-Monotherapie-Kollektiv. Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin war hingegen mit signifikant mehr Fieber, Alopezie, neurosensorischen und neuromotorischen Beschwerden verbunden.



Tabelle 4: Studienmerkmale der klinischen Studien von Paclitaxel/Platinanaloga als First-line-Chemotherapie

	Mc Guire et al. 1996, 1999 (GOG-111)		Piccart et al. 2000 (Intergroup)		Muggia et al. 2000 (GOG 132)			ICON Collaborators 2002 (ICON 3)			
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie		Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie		Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie			Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie			
Chemotherapie (Zyklus: alle 3 Wochen)	Paclitaxel Cisplatin	Cyclophos- phamid Cisplatin	Paclitaxel Cisplatin	Cyclophos- phamid Cisplatin	Paclitaxel Cisplatin	Cis- platin	Pacli- taxel	Paclitaxel Carboplatin	Carbo- platin	CAP	
	T= 135 mg/m² (24- h) P= 75 mg/m²	C= 600 mg/m² P= 75 mg/m²	T= 175 mg/m² (3-h) P= 75 mg/m²	C= 600 mg/m² P= 75 mg/m²	T= 135 mg/m² (24-h) P= 75 mg/m²	P= 100 mg/m²	T= 200 mg/m² (24- h)	T= 175 mg/m² (3-h) CARBO (AUC 5 )	CARBO (AUC 5 )	C= 500 mg/m² A= 50 mg/m² P = 50 mg/m²	
Anzahl der Zyklen	6 geplant		Median 6		6 geplant			> 80% aller Patientinnen erhielten 6 Zyklen			
Anzahl der Patientinnen	184	202	342	338	201	200	213	478	232	943	421
Mittleres Alter	60 Jahre	59 Jahre	58 Jahre	58 Jahre	59,4 Jahre	60,1 Jahre	59,9 Jahre	60,7 Jahre	56,6 Jahre	59,4 Jahre	56,9 Jahre
Tumorstadium (FIGO)	III und IV III: 65%; IV: 35%		IIb – IV IIB/IIC: 7%; III : 73%; IV : 20%		III und IV III: 70%; IV: 30%			I – IV I: 9%; II: 11%; III: 64%; IV: 16%			
Tumorrest	Suboptimal > 1cm		Optimal < 1 cm oder suboptimal > 1 cm		Suboptimal			Keiner oder makroskopisch: 30% < 2 cm: 24% > 2 cm 46%			
Nebenwirkungen											
Anzahl der Patientinnen	-	-	339	336	201	200	210	701	943	421	
Neutropenie (Grad 3 + 4)	-	-	218	244	189	96	202	-	-		
Febrile Neutropenie	-	-	9	10	-	-	-	-	-		
Alopezie (Grad 3)	-	-	173	72	-	-	-	457	70	79	
Hämatologische (Grad 3 + 4)	-	-	-	-	-	-	-	132	233	94	
Fieber	-	-	-	-	< 3%	< 1%	3%	43	15	58	

	Mc Guire et al. 1996, 1999 (GOG-111)		Piccart et al. 2000 (Intergroup)		Muggia et al. 2000 (GOG 132)			ICON Collaborators 2002 (ICON 3)		
Sensorische Neuropathie (Grad 3 + 4)	-	-	67	4	-	-	-	108 (Grad 2 + 3)	4 (Grad 2 + 3)	12 (Grad 2 + 3)
Motorische Neuropathie (Grad 3 + 4)	-	-	16	2	-	-	-	7	1	2
Nausea/ Emesis (Grad 3 + 4)	-	-	88	129	-	-	-	54	70	79
<b>Follow-up</b>	Median 6,5 Jahre				Median 61 Monate			Median 34 Monate		
<b>Komplettes Ansprechen (CR)/ Partialansprechen (PR) (gesamt)</b>	51(51%)/ 22(22%) (n= 100)	36(31%)/ 34(29%) (n= 116)	66(41%) /29(18%) (n= 162)	44(27%) 18(18%) (n= 162)	54(44%)/ 29(23%) (n= 124)	51(42%)/ 31(25%) (n= 122)	28(21%)/ 28(21%) (n= 131)	-	-	-
<b>Unveränderter Tumorstatus („stable disease“) / Progression</b>	-	-	19/8 (n= 162)	25/21 (n= 161)				-	-	-
<b>Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) (Monate)</b>	18	13	15,5	11,5	14,1	16,4	10,8	17,1	16,1	16,1
<b>Medianes Gesamtüberleben (OS) (Monate)</b>	38	24	35,6	25,8	26,3	30,2	25,9	37,6	36,1	36,1
<b>5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit</b>	27 %	16%	-	-	-	-	-	-	-	-

AUC: Area under the curve  
CAP: Cyclophosphamid, Adriamycin (Doxorubicin) und Cisplatin  
CARBO : Carboplatin  
P : Cisplatin, C : Cyclophosphamid, T : Paclitaxel

## Ökonomische Analysen

Insgesamt fünf Kosten-Effektivitäts-Analysen und eine Kosten-Nutzwert-Analyse, welche in einem Veröffentlichungszeitraum von 1997 bis 2002 die Verwendung von Paclitaxel in der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms untersucht haben, wurden identifiziert [Elit et al. 1997, McGuire et al. 1997, Ortega et al. 1997, Berger et al. 1998, Messori et al. 1998, Neymark et al. 2002]. Fünf von sechs Analysen verwendeten die GOG-111-Studie oder die Intergroup-Studie als Datenbasis für die Auswertungen der klinischen Effektivität von Paclitaxel in der First-line-Therapie des Ovarialkarzinoms. Als Vergleichstherapie wurde in allen ökonomischen Analysen die Kombination Cyclophosphamid plus Cisplatin hinzugezogen. Mit Hilfe von unterschiedlichen Modellen wurde der Beobachtungszeitraum der Studie (z.B. 6,5 Jahre der GOG-111-Studie) auf einen definierten Zeitraum oder auf lebenslang extrapoliert. Keine der Analysen basierte auf den Daten der GOG-132-Studie oder der ICON-3-Studie, die keinen Unterschied in der Effektivität zwischen einer Paclitaxel-haltigen Chemotherapie und den jeweiligen Kontrollarmen festgestellt hatten. In der Tabelle 5 sind die Ergebnisse der fünf Kosten-Effektivitäts-Analysen und der Kosten-Nutzwert-Analyse dargestellt.

In allen sechs ökonomischen Analysen wurde eine Kosten-Effektivität von Paclitaxel festgestellt. In den fünf Kosten-Effektivitätsanalysen wurde eine inkrementelle Kosteneffektivität pro gerettetem Lebensjahr zwischen 9.362 US Dollar und 32.213 US Dollar für die Kombination Paclitaxel plus Cisplatin beschrieben. Die Kosten-Nutzwert-Analyse zeigte in Abhängigkeit von der nachfolgenden Second-line-Chemotherapie eine inkrementelle Kosteneffektivität pro qualitätsadjustiertem progressionsfreiem Lebensjahr zwischen 11.600 US Dollar und 24.200 US Dollar.

Tabelle 5: Studienmerkmale der ökonomischen Analysen von Paclitaxel/Platinanaloga als First-line-Chemotherapie

1. Kosten-Effektivitäts-Analysen Paclitaxel / Platinanaloga								
Autor	Land / Währung	Datenbasis	Therapieregime	Kostenbasis	Kosten	Modellierung	Ergebnisse	Schlussfolgerung des Autors
<b>Berger et al. 1998</b>	Deutschland, Italien, Spanien, Niederlande, Großbritannien  in US Dollar	GOG 111-Studie	6 Zyklen CP oder TP Ansprechen TP: 73% CP: 60% Medianes Gesamtüberleben (Monate): TP: 37,5 / CP: 24,4 Rate schwerwiegender Nebenwirkungen TP: 4,6% / CP: 3%	Experten-interviews und Literaturdaten; Preise von Krankenhausleitungen und offiziellen Preislisten (1995-96)	Direkte Kosten: Chemotherapie, Prämedikation, Behandlung von Nebenwirkungen, Klinikaufenthalt und stationäre Applikation der Zytostatika sowie Laborkosten	DEALE ("declining exponential approximation of life expectancy") Zeitspanne = lebenslang	Medianes Gesamtüberleben: CP: 2 Jahre TP: 3,2 Jahre Inkrementelle Kosten pro gerettetem Lebensjahr: Deutschland = \$ 9.362	TP ist kosteneffektiv gegenüber anderen medizinischen Interventionen
<b>Messori et al. 1998</b>	Italien  in US Dollar	Systematische Recherche und Meta-Analyse der Überlebensdaten der Literatur (1984-1997)	TP-Therapie in Standarddosierung Cisplatin-basierte Therapie in Standarddosierung; Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzellen-transplantation	Literaturdaten	Direkte Kosten: Krankenhaus-aufenthalt und Chemotherapie	Durchschnittliche Überlebenszeit („mean lifetime survival“ = MLS)	TP-Therapie = 2,95 Jahre Cisplatin-basierte-Therapie = 3,05 Jahre Hochdosis-Chemotherapie = 5,76 Jahre  Inkrementelle Kosteneffektivität für Hochdosis-Chemotherapie = \$ 25.641 pro gerettetem Lebensjahr	Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzellen-transplantation scheint effektiver und kosteneffektiver zu sein als eine Standardbehandlung mit Cisplatin-basierter Chemotherapien in konventioneller Dosierung

Autor	Land / Währung	Datenbasis	Therapieregime	Kostenbasis	Kosten	Modellierung	Ergebnisse	Schlussfolgerung des Autors
<b>Elit et al. 1997</b>	Kanada in kanadischen Dollar	GOG 111-Studie	6 Zyklen CP oder TP Ansprechen TP: 73% CP: 60%  Medianes Gesamtüberleben (Monate): TP: 37,5 CP: 24,4  Rate schwerwiegender Nebenwirkungen TP: 4,6% CP: 3%	Krankenhauskosten eines lokalen Modells von 1993: Das „McMaster University Medical Centre cost model“	Direkte Kosten: Krankenhaus-aufenthalt, Chemotherapie und Behandlung von Nebenwirkungen	„Time-to-event“-Analyse; gerettete Lebensjahre Zeitraum: 5 Jahre	Gerettete Lebensjahre: TP = 2,44 Jahre CP= 2,06 Jahre  Inkrementelle Kosteneffektivität mit 5%-Diskontierung = \$ 32.213 pro gerettetem Lebensjahr.  Sensitivitätsanalysen veränderten nicht die Ergebnisse	Die Verlängerung der Lebenszeit mit einer Paclitaxel-haltigen Chemo-therapie ist mit einem erheblichen Zuwachs von Kosten verbunden.
<b>McGuire et al. 1997</b>	USA in US Dollar	GOG 111-Studie	6 Zyklen CP oder TP Ansprechen TP: 73% CP: 60%  Medianes Gesamtüberleben (Monate): TP: 37,5 CP: 24,4 Rate schwerwiegender Nebenwirkungen TP: 4,6% CP: 3%	Expertenbefragung von 5 Onkologen, Resource Based Relative Value Schedule (RBRVS), Oncology Therapeutic Networks  Preise von 1996	Direkte Kosten: Krankenhausaufenthalt, Chemotherapie, Behandlung von Nebenwirkungen und Follow-up	„Time-to-event“-Analyse; gerettete Lebensjahre, Monte Carlo Simulation	Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung TP = 3,13 Jahre CP= 2,03 Jahre  Inkrementelle Kosteneffektivität mit 4%-Diskontierung der Kosten: Stationär = \$ 19.820 pro gerettetem Lebensjahr Ambulant = \$ 21.221 pro gerettetem Lebensjahr	Die Verlängerung der Lebenszeit mit einer Paclitaxel/Cisplatin Chemotherapie ist mit akzeptablen Kosten verbunden.  Paclitaxel/Cisplatin ist eine kosteneffektive Alternative

Autor	Land / Währung	Datenbasis	Therapieregime	Kostenbasis	Kosten	Modellierung	Ergebnisse	Schlussfolgerung des Autors
<b>Neymark et al. 2002</b>	Belgien  in Euro	Intergroup-Studie	6 Zyklen CP oder TP	EORTC-Zentren, Tarife von 1998	Direkte Kosten: Chemotherapie, Prämedikation, Behandlung von Nebenwirkungen, Klinikaufenthalt und stationäre Applikation der Zytostatika, Laborkosten	Bestimmung der durchschnittlichen Überlebenszeit	Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung TP = 30,6 Monate CP= 26,6 Monate  Inkrementelle Kosteneffektivität = 20.385 € pro gerettetem Lebensjahr	Die Kombination Paclitaxel/Cisplatin ist mit einer signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung aber höheren Kosten für das belgische Gesundheitssystem verbunden.
<b>2. Kosten-Nutzwert-Analysen Paclitaxel / Platinanaloge</b>								
<b>Ortega et al. 1997</b>	Kanada  in kanadischen Dollar	GOG 111-Studie	6 Zyklen CP oder TP Ansprechen TP: 73%, CP: 60% Medianes Gesamtüberleben (Monate): TP: 37,5 CP: 24,4 Rate schwerwiegender Nebenwirkungen TP: 4,6% CP: 3%	Durchsicht von 36 Krankenakten. 12 Patientinnen wurden mit TP als First-line-Therapie behandelt. Kosten: Arzneimittellisten, einzelner Abteilungen, „Schedule of Benefits (1992)“	Direkte Kosten: Chemotherapie, Prämedikation, Behandlung von Nebenwirkungen, Klinikaufenthalt und stationäre Applikation der Zytostatika, Laborkosten während des progressionsfreien Überlebens	Entscheidungsanalyse	Inkrementelle progressionsfreie Monate mit Paclitaxel = 3 Monate  Inkrementelle Kosteneffektivität pro qualitätsadjustiertem progressionsfreiem Lebensjahr = \$ 11.600 bis \$ 24.200 in Abhängigkeit von der Second-line-Chemotherapie (Sensitivitätsanalysen maximal \$ 42.000).	Paclitaxel in der Kombination mit Cisplatin scheint kosteneffektiv in der First-line-Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu sein.

P: Cisplatin, C: Cyclophosphamid, T: Paclitaxel

### **3.1.3 Second-line-Chemotherapie: Topotecan**

#### **Ein- und ausgeschlossene Studien**

Eine Meta-Analyse und zwei Phase-III-Studien wurden identifiziert [ten Bokkel Huinink et al. 1997, Möbus et al. 2000, Gordon et al. 2001]. Die Meta-Analyse von Möbus et al. wurde nur als Kongresszusammenfassung veröffentlicht. Da ihre Qualität nicht vollständig geprüft werden konnte, wurde sie bei der Betrachtung der klinischen Effektivität nicht mit einbezogen. Die beiden Phase-III-Studien mit insgesamt 700 Patientinnen waren von guter Qualität (siehe Anhang 7.3). Eine der beiden Phase-III-Studien war die Studie von Gordon et al. über Topotecan versus liposomalem Doxorubicin, wohingegen in der Studie von ten Bokkel Huinink et al. Topotecan und Paclitaxel gegenübergestellt wurden (Tab. 6). Beide Studien bestimmten die klinische Effektivität der intravenösen Verabreichung von Topotecan beim fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (FIGO III/IV). In beiden Studien hatten alle Patientinnen initial eine platinhaltige First-line-Chemotherapie erhalten. Da zwei große randomisierte Phase-III-Studien für den Einsatz von Topotecan als Monotherapie gefunden werden konnten, wurden keine Phase-II-Studien zur Monotherapie in diese Untersuchung aufgenommen.

#### **Responderate**

In Bezug auf die Responderate konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Topotecan und Paclitaxel (20,5% versus 13,2%,  $p=0,138$ ) und Topotecan und liposomalem Doxorubicin (17% versus 19,7%,  $p=0,390$ ) festgestellt werden.

#### **Medianes progressionsfreies Überleben**

Der Unterschied im medianen progressionsfreien Gesamtüberleben zwischen Topotecan und liposomalem Doxorubicin (17 Wochen versus 16,1 Wochen,  $p=0,095$ ) war statistisch nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde aber in der Untergruppe der platinsensiblen Patientinnen festgestellt (23,3 Wochen versus 28,9 Wochen,  $p=0,037$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in der Vergleichsstudie Topotecan versus Paclitaxel nicht bestimmt.

#### **Medianes Gesamtüberleben**

Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen Topotecan und Paclitaxel (61 Wochen versus 43 Wochen,  $p=0,515$ ) und Topotecan und liposomalem Doxorubicin (56,7 Wochen versus 60 Wochen,  $p=0,34$ ) war statistisch nicht

signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde aber bei der Studie von Gordon et al. in der Untergruppe der platinsensiblen Patientinnen im Vergleich zwischen Topotecan und liposomalem Doxorubicin festgestellt (71,1 Wochen versus 108,0 Wochen,  $p=0,008$ ).

### **Nebenwirkungen und Lebensqualität**

Topotecan war mit einer höheren Inzidenz hämatologischer Toxizitäten wie beispielsweise Neutropenien, Leukopenien, Anämien und Thrombozytopenien verbunden. Andere häufige Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Topotecan aufgetreten sind, waren Alopezie, sowie Übelkeit und Erbrechen. Bei Patientinnen, die liposomales Doxorubicin erhalten haben, wurden dagegen häufiger Nebenwirkungen wie Hand-Fuß-Syndrom, Stomatitis, Mukositis und plötzlich auftretenden Hautrötungen („skin rushes“) beobachtet. Paclitaxel war mit einer signifikant erhöhten Inzidenz bei Alopezien, Knochenschmerzen und Neuropathien assoziiert. Die Lebensqualität wurde in der Phase-III-Studie von Gordon et al. mittels Fragebögen bestimmt und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Topotecan und liposomalem Doxorubicin.



Tabelle 6: Studienmerkmale der klinischen Studien von Topotecan und liposomalem Doxorubicin als Second-line-Chemotherapie

	Ten Bokkel Huinink et al. 1997		Gordon et al. 2001		Gordon et al. 2000
<b>Studiendesign</b>	Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie		Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie		Multizentrische Phase-II-Studie
<b>Patientenstatus</b>	Platinsensibel (46%) und -refraktär (54%)		Platinsensibel (47%) und -refraktär (53%)		Platin- und paclitaxelrefraktär (90%)
<b>Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien (CT)</b>	Eine Platin-haltige First-line-CT		Eine Platin-haltige First-line-CT		Median zwei CT
<b>Chemotherapie</b>	<b>Topotecan</b>	<b>Paclitaxel</b>	<b>Liposomales Doxorubicin</b>	<b>Topotecan</b>	<b>Liposomales Doxorubicin</b>
	1,5 mg/m <sup>2</sup> für 5 Tage alle 3 Wochen	175 mg/m <sup>2</sup> (3 h Infusion) alle 3 Wochen	50 mg /m <sup>2</sup> alle 4 Wochen	1,5 mg/m <sup>2</sup> für 5 Tage alle 3 Wochen	50 mg /m <sup>2</sup> alle 4 Wochen
<b>Anzahl der Zyklen</b>	Ø 4,9	Ø 4,8	Ø 4,9	Ø 5,7	Ø 4,4
<b>Anzahl der Patientinnen</b>	112	114	239	235	89
<b>Mittleres Alter</b>	59,2 Jahre	58,3 Jahre	60 Jahre	60 Jahre	61 Jahre
<b>Tumorstadium (primär)</b>	FIGO III und IV		FIGO III und IV (90%)		-
<b>Messbares Rezidiv</b>	Mindestens eine messbare Läsion		Mindestens eine messbare Läsion		Mindestens eine messbare Läsion
<b>Nebenwirkungen</b>					
Anzahl der Patientinnen	112	114	239	235	89
Neutropenie (Grad 3+4)	95%	51,8%	29(12%)	180(77%)	14(15,7%)
Leukopenie (Grad 3+4)	84,5%	20,6%	24(10%)	117(50%)	-
Neuropathie (Grad 3+4)	0%	0%	-	-	-
Hand-Fuß-Syndrom (Grad 3+4)	-	-	55(23%)	0%	18(20,2%)
Anämie (Grad 3+4)	-	-	13(5%)	66(28%)	12(13,5%)
Thrombozytopenie (Grad 3+4)	-	-	3(1%)	80(34%)	2(2,3%)
Stomatitis (Grad 3+4)	-	-	20(8%)	1(0,4%)	-
Alopezie (Grad 3)	0%	0,9%	3(1%)	14(6%)	-
<b>Follow-up</b>	-	-	-	-	-

	Ten Bokkel Huinink et al. 1997		Gordon et al. 2001		Gordon et al. 2000
<b>Komplettes (CR) / Partielles Ansprechen (PR) (gesamt)</b>	Gesamt: 5(4,5%)/18(16%) (n= 112) Platinresistent: 1(2%)/7(11,5%) (n= 60) Platinsensibel: 4(7,7%)/11(21,2%) (n=52)	Gesamt: 3(2,6%)/12(10,5%) (n=114) Platinresistent: 0(0%)/4(6,8%) (n= 59) Platinsensibel: 3(5,5%)/8(14,5%) (n=55)	Gesamt: 9(3,8%)/38(15,9%) (n= 239) Platinresistent: 1(0,8%)/15(11,5%) (n= 130) Platinsensibel: 8(7,3%)/23(21,1%) (n=109)	Gesamt: 11(4,7%)/29(12,3%) (n= 235) Platinresistent: 1(0,8%)/7(5,6%) (n= 124) Platinsensibel: 10(9,0%)/22(19,8%) (n=111)	Gesamt: 1(1,1%)/ 14(15,8%) (n=89)
<b>Dauer des Ansprechens</b>	Median 32,1 Wochen	Median 19,7 Wochen	-	-	Median 24,1 Wochen
<b>Unverändertes Verhalten / Progression (gesamt)</b>	33(29,5%)/39(35%) (n= 112)	38(33,3%)/ 56(49,1%) (n= 114)	Gesamt: 77(32,2%)/115(48,1%) (n= 239) Platinsensibel: 41(37,6%)/37(34%) (n=109) Platinresistent: 36(27,7%)/78(60%) (n= 130)	Gesamt: 95(40,4%)/100(42,6%) (n= 235) Platinsensibel: 42(37,8%)/37(33,4%) (n=111) Platinresistent: 53(42,7%)/63(50,9%) (n= 124)	36(40,5%)/ 19(21,4%) (n=89)
<b>Medianes progressionsfreies Überleben</b>	Bestimmt wurde Zeit bis zur Progression = 23,1 Wochen	Bestimmt wurde Zeit bis zur Progression = 14,0 Wochen	Gesamt: 16,1 Wochen Platinsensibel: 28,9 Wochen Platinresistent: 9,1 Wochen	Gesamt: 17,0 Wochen Platinsensibel: 23,3 Wochen Platinresistent: 13,6 Wochen	Bestimmt wurde Zeit bis zur Progression = 19,3 Wochen
<b>Medianes Gesamtüberleben (OS)</b>	61 Wochen	43 Wochen	Gesamt: 60 Wochen Platinsensibel: 108 Wochen Platinresistent: 35,6 Wochen	Gesamt: 56,7 Wochen Platinsensibel: 71,1 Wochen Platinresistent: 41,3 Wochen	-
<b>2-Jahresüberlebens-Wahrscheinlichkeit</b>	-	-	-	-	-

## **Ökonomische Analysen**

Zwei Kosten-Minimierungsstudien wurden identifiziert [Stinson et al. 1999, Smith et al. 2002]. Die Kosten-Minimierungsstudie von Stinson et al. beruhte auf Literaturdaten und bezog sich auf die Daten von Medicare-Patientinnen in den USA, die Paclitaxel, Topotecan, Altretamin oder Etoposid erhalten haben. Die Gesamtkosten für eine Topotecan-Therapie beliefen sich auf 18.635 US Dollar. In der Studie von Smith et al., die auf den medizinischen Daten der Phase-III-Studie von Gordon et al. beruhte, wurden Gesamtkosten in USA/Europa für Topotecan in Höhe von 28.220/19.606 US Dollar und für liposomales Doxorubicin in Höhe von 15.895/13.997 US Dollar festgestellt (Tab. 7).

*Tabelle 7: Studienmerkmale der ökonomischen Analysen von Topotecan und liposomalem Doxorubicin als Second-line-Chemotherapie*

Kosten-Minimierungsstudien von Topotecan und liposomalem Doxorubicin (PLD)								
	Land / Währung	Datenbasis	Therapieregime	Erhebung der Kostendaten	Kosten	Modellierung	Ergebnisse	Schlussfolgerung des Autors
<b>Stinson et al. 1999</b>	USA  US Dollar	Platinresistent (62-100% FIGO III-IV) Literaturdaten: Paclitaxel (6 Studien) Topotecan (3 Studien) Altretamin (3 Studien) Etoposid (2 Studien)	6 Zyklen Paclitaxel 4 Zyklen Topotecan 6 Zyklen Altretamin (oral) 4 Zyklen Etoposid sowie Responserate, Progressionsrate, Zeit bis Progression, medianes Gesamtüberleben, Nebenwirkungen	Literaturdaten (Arztkosten: Medicare outpatient protocol 1996, Arzneimittel: US-Durchschnittspreise 1996)	Direkte Kosten: Chemotherapie, Prämedikation, Blutprodukte Behandlung von Nebenwirkungen, Klinikaufenthalt und stationäre Applikation der Zytostatika, Laborkosten	Kosten-Minimierungs-Analyse, Perspektive: Kostenträger (Medicare) Sensitivitäts-analyse	Gesamtkosten Paclitaxel: \$ 15.767 Topotecan: \$ 18.635 Altretamin: \$ 4.477 Etoposid: \$ 7.721	Die teureren intravenösen Chemotherapien werden bevorzugt angewendet, da für Medicare-Patienten nur eine geringe Selbstbeteiligung erhoben wird. Altretamin-Tabletten müssen Medicare-Patienten selber bezahlen.
<b>Smith et al. 2002</b>	USA und Europa  US Dollar	Phase-III-Studie von Gordon et al. 2001	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> alle 4 Wochen versus Topotecan 1,5 mg/m <sup>2</sup> für 5 Tage alle 3 Wochen	USA: Medicare-Preise 2000 und 2001, Stinson et al. 1999 Europa: British National Formulary, Blood Authority 2000, 2 Krebszentren	Direkte Kosten: Chemotherapie, Prämedikation, Behandlung von Nebenwirkungen, Arztbesuch	Zeithorizont: 1 Jahr Sensitivitäts-analyse	Gesamtkosten USA Topotecan: \$ 28.220 PLD: \$ 15.895 Gesamtkosten Europa Topotecan: \$ 16.906 PLD: \$ 13.997	PLD ist kosteneffektiv; Ergebnisse von Kostenanalysen aus einem Land müssen nicht zwingend relevant für andere Länder sein.

PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin

### **3.1.4 Second-line-Chemotherapie: liposomales Doxorubicin**

#### **Qualität der eingeschlossenen Studien**

Es wurden zwei Phase-III-Studien identifiziert. Die bereits in Kapitel 3.1.3 genannte große, randomisierte Phase-III-Studie mit 474 Patientinnen von Gordon et al. vergleicht die klinische Effektivität von liposomalem Doxorubicin mit Topotecan in der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs [Gordon et al. 2001] (Tab. 6), während die Studie von O'Byrne die klinische Effektivität von liposomalem Doxorubicin mit Paclitaxel vergleicht [O'Byrne et al. 2002]. Da die Ergebnisse der Studie von O'Byrne nur als Kongresszusammenfassung veröffentlicht wurden, wurde sie von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Fünf Phase-II-Studien wurden identifiziert [Muggia et al. 1997, Israel et al. 1999, Gordon et al. 2000, Rose et al. 2001, Hensley et al. 2001]. Von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden die Phase-II-Studie von Muggia et al. [Muggia et al. 1997] aufgrund der geringen Patientenzahl von 35 Patientinnen, die Phase-II-Studie von Israel et al. auf Grund ihres Einschlusskriteriums gynäkologischer Tumoren sowie fehlender Multizentrität [Israel et al. 1999] sowie die Studien von Rose et al. und Hensley et al. auf Grund ihres retrospektiven und monozentrischen Designs [Rose et al. 2001, Hensley et al. 2001]. Die einzige Phase-II-Studie von ausreichender Qualität war schließlich die Studie von Gordon et al. [Gordon et al. 2000].

#### **Responserate, Progressionsfreies Überleben, medianes Gesamtüberleben, Nebenwirkungen und Lebensqualität**

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie von Gordon et al. wurden im Kapitel 3.1.3 über Topotecan beschrieben. In der Phase-II-Studie von Gordon et al. wurde eine Responserate von 16,9 % (95 % CI = 9,1 % bis 24,6 %) abgeleitet. Das progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben wurden in der Phase-II-Studie von Gordon et al. nicht erfasst. Sowohl die Phase-II-, als auch die Phase-III-Studie von Gordon zeigten eine hohe Inzidenz von Hand-Fuß-Syndromen (Tab. 6).

#### **Ökonomische Analysen**

Eine ökonomische Analyse wurde identifiziert, deren Ergebnisse in Kapitel 3.1.3 über Topotecan [Smith et al. 2002] beschrieben worden sind (Tab. 7).

## 3.2 Markov-Modellierung der Literaturdaten

### 3.2.1 Beschreibung des Markov-Modells

**First-line-Chemotherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit Topotecan oder liposomalem Doxorubicin versus First-line-Chemotherapie mit Carboplatin-Monotherapie gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit Topotecan oder liposomalem Doxorubicin**

Folgende Dosierungen der Zytostatika sind für die Auswertung festgelegt worden: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen, Carboplatin AUC (Area under the curve) 5 alle 3 Wochen, Topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> für 5 Tage alle 3 Wochen und liposomales Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen. Die Auswahl der Antiemetika und die Dosierungen der antiemetischen Prophylaxe wurden in Anlehnung an die Standards der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität (UFK) Jena festgelegt und berechnet (Tab. 8). Die wichtigsten klinischen Outcomes, die einbezogen wurden, waren die Response- und Progressionsraten, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen. Vier Nebenwirkungen wurden in die Analyse mit einbezogen: Anämie, Neutropenie, sensorische Neuropathie und Hand-Fuß-Syndrom. Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe wurden als übliche Nebenwirkungen der Zytostatika, die in die Analyse einbezogen wurden, vorausgesetzt und daher in der folgenden Analyse nicht gesondert berücksichtigt.

Am Entscheidungsknoten „Ovarial-Ca“ (epitheliales Ovarialkarzinom) im Markov-Modell zweigte sich der Baum in folgende Therapiealternativen auf (Abb. 2):

- 1) First-line-Chemotherapie Carboplatin plus Paclitaxel gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin
- 2) First-line-Chemotherapie Carboplatin plus Paclitaxel gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit Topotecan
- 3) First-line-Chemotherapie Carboplatin-Monotherapie gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit Topotecan
- 4) First-line-Chemotherapie Carboplatin-Monotherapie gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin

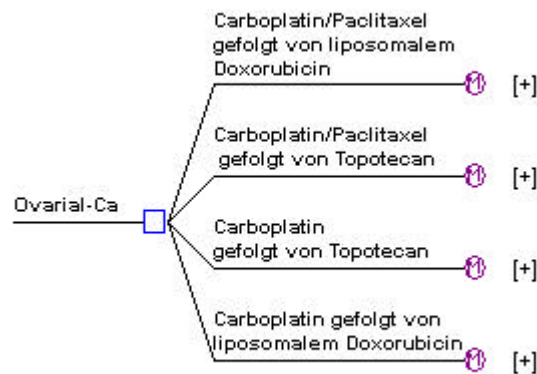


Abb.2: Basis-Markov-Modell der Literaturdaten ([+] = weitere Aufzweigung)

Die Modellierung begann mit dem 1. Zyklus Chemotherapie und folgte den Patientinnen in 3-Wochenzyklen bis zum Tod innerhalb von 5 Jahren (Abb. 3a und 3b). Alle Patientinnen starteten in dem Gesundheitszustand „First-line 1. Zyklus“ und erhielten allenfalls sechs Zyklen einer First-line-Chemotherapie bestehend aus der Kombination Paclitaxel plus Carboplatin oder der Monotherapie mit Carboplatin. Die Wahrscheinlichkeit während der Chemotherapie zu versterben, wurde durch die Aufzweigung in die Äste „Sterben“ und „Überleben“ in den einzelnen Markov-Zyklen zugelassen. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben erneuerte sich in jedem Zyklus. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der First-line-Chemotherapie wurden durch die Überlebensdaten der ICON-3-Studie festgelegt und im Modell in den Variablen „pDie\_CarboTax“ und „pDie\_Carbo“ hinterlegt. Patientinnen, die verstarben, wechselten in den absorbierenden Status „Tod“.

Zur Vereinfachung des Modells wurde nach dem 2. und 4. Zyklus der First-line-Chemotherapie das Auftreten der Nebenwirkungen Neutropenie und sensorische Neuropathie modelliert, obwohl diese kontinuierlich während der gesamten sechs Chemotherapiezyklen auftreten konnten. Diese Vereinfachung galt auch für die Wahrscheinlichkeit, die Therapie aufgrund eines Patientenwunsches, toxischer Erscheinungen oder einer Progression nach dem 3. Zyklus abubrechen.

Im vorliegenden Modell wurde nach dem 3. Zyklus First-line-Chemotherapie ein möglicher Therapieabbruch mit den Variablen „pAbbruch\_CarboTax“ und „pAbbruch\_Carbo“ modelliert. Patientinnen, welche die Therapie weiterführten, gingen in den Gesundheitszustand „First-line 4. Zyklus“ über. Patientinnen, welche die Therapie abgebrochen hatten, gingen in den Gesundheitszustand „First-line-Therapieabbruch“ über und wanderten abhängig davon, ob sie direkt eine weitere

Second-line-Chemotherapie erhielten, in den Gesundheitszustand „Second-line-Chemotherapie“ oder je nach Progressionswahrscheinlichkeit in die Gesundheitszustände „Stable disease nach First-line-Chemotherapie“ oder „First-line Progression nach Chemotherapie“.

Bei den Patientinnen, die den 6. Zyklus First-line-Chemotherapie erhalten hatten, wurde modelliert, ob sie auf die Chemotherapie angesprochen hatten, oder nicht. Sie wanderten entweder in den Gesundheitszustand „Response nach First-line-Chemotherapie“, „Stable disease nach First-line-Chemotherapie“ oder „First-line Progression nach Chemotherapie“. Im Markov-Modell wurde dies durch die Verzweigung in die Äste „Progression“ und „Keine Progression“, durch die weitere Verästelung in die Äste „Response“ und „Stable disease“ und Verästelung in „Kompletter Response“ und „Partieller Response“ veranschaulicht. Anschließend verblieben die Patientinnen in den Gesundheitszuständen „Response nach First-line-Chemotherapie“ und „Stable disease nach First-line-Chemotherapie“, bis sie eine Progression erlitten. Dies wurde durch die Verzweigung in „Progressionsfreies Überleben“ oder „Progression“ dargestellt. Der erhöhten Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden, wenn als Ansprechen nur ein stationäres Verhalten erreicht oder die Therapie abgebrochen und nicht sofort eine Second-line-Chemotherapie begonnen wurde, wurde durch die Einführung des Faktors „fProg“ Rechnung getragen. Wenn die Patientinnen nicht auf die Chemotherapie angesprochen hatten oder eine Progression im Rahmen der Nachsorge festgestellt wurde, wanderten die Patientinnen in den Gesundheitszustand „First-line Progression nach Chemotherapie“. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Patientinnen stationär aufgenommen zur diagnostischen Abklärung und eine Second-line-Chemotherapie wurde eingeleitet.

Die Bedingungen für die Variablen und Übergangswahrscheinlichkeiten bei der Second-line-Chemotherapie entsprachen im wesentlichen denen der First-line-Chemotherapie. Zur Vereinfachung des Modells wurde jeweils nach dem 1., 2. und 4. Zyklus Second-line-Chemotherapie das Auftreten von Nebenwirkungen und nach dem 3. Zyklus ein Therapieabbruch modelliert, obwohl diese wie bei der First-line-Chemotherapie kontinuierlich während der gesamten sechs Chemotherapiezyklen auftreten konnten. Insgesamt waren 6 Zyklen einer Second-line-Chemotherapie vorgesehen, wobei auch während der Second-line-Chemotherapie nach dem 3. Zyklus die Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Patientenwunsch



abgebrochen werden konnte und beim 6. Zyklus die Response- und Progressionsraten einbezogen wurden. Bei der Second-line-Chemotherapie wurden die Nebenwirkungen Anämie, Neutropenie und Hand-Fuß-Syndrom bei den Zyklen 1, 2 und 4 einbezogen. Trat unter der Chemotherapie als Nebenwirkung eine schwere Anämie auf, so wurde diese mit Erythropoetin oder Bluttransfusionen behandelt. Die Patientinnen verblieben in den Gesundheitszuständen „Response nach Second-line-Chemotherapie“ und „Stable disease nach Second-line-Chemotherapie“, bis sie eine Progression erlitten haben.

Das Markov-Modell endete mit dem absorbierendem Status „Tod“.

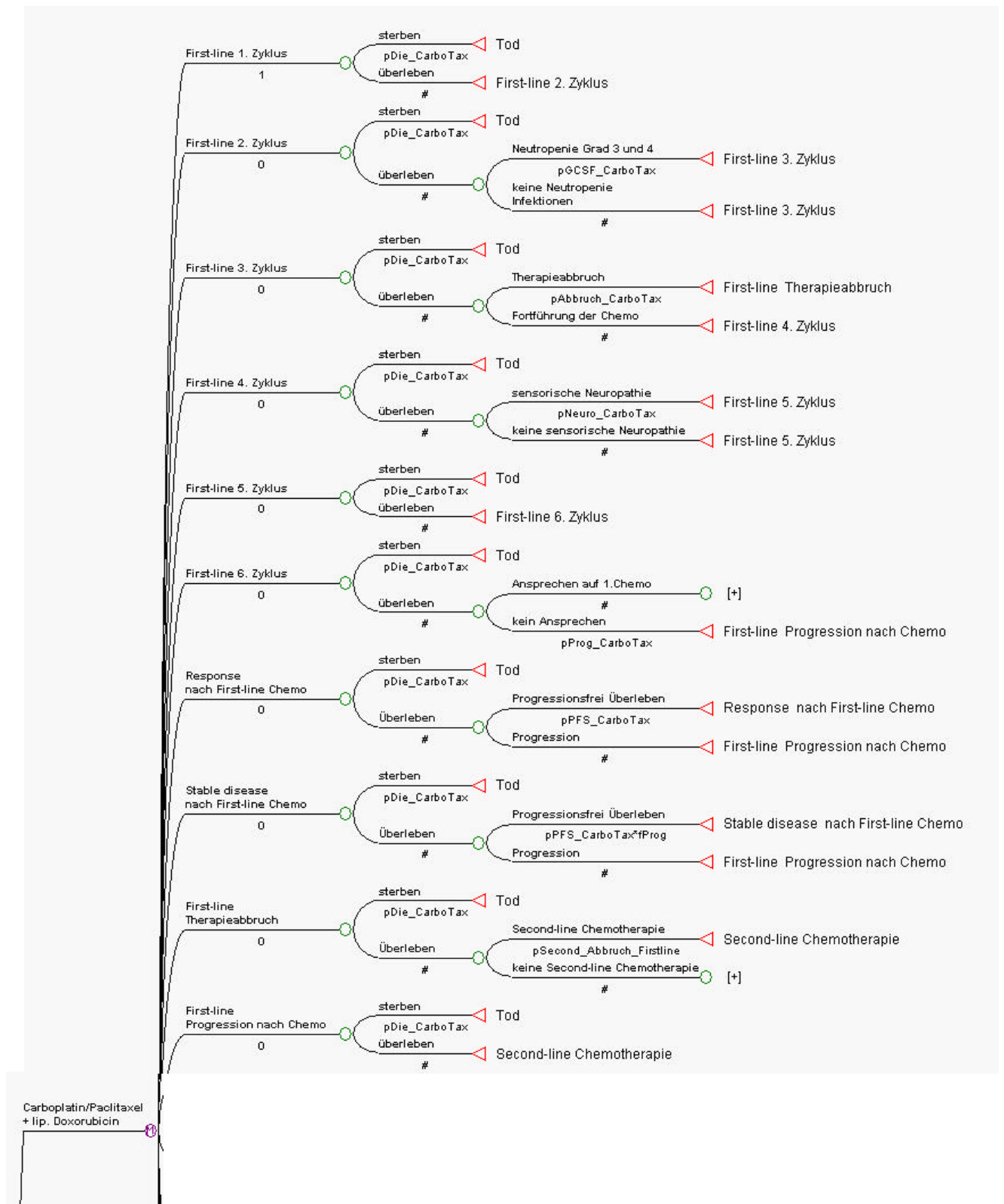
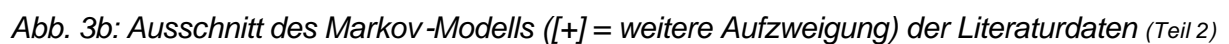


Abb. 3a: Ausschnitt des Markov-Modells ([+] = weitere Aufzweigung) der Literaturdaten (Teil 1)



### 3.2.2 Modellvariablen

#### Ökonomische Variablen / Kosten

Die Daten beruhen auf Kostenerhebungen der Abteilung Frauenheilkunde, der Klinikapotheke und der Abteilung Finanzen des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena des Jahres 2002. Es wurden die wesentlichen direkten und indirekten Personal- und Sachkosten, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der beschriebenen Chemotherapien stehen, modelliert. Intangible Kosten wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für die Chemotherapien und die antiemetische Prophylaxe bezogen sich auf einen teilstationären Aufenthalt der Patientinnen und sind in der Tabelle 8, die sich daraus ergebenden Kostenvariablen des Markov-Modells in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Kostenvariablen „cZyklus\_Carbo“, „cZyklus\_CarboTax“, „cZyklus\_Hycamtin“ und „cZyklus\_Caelyx“ beinhalteten die Kosten für die Chemotherapie, die antiemetische Prophylaxe und die Kosten des teilstationären Aufenthalts mit Personal- und Sachkosten, Laborkosten, Verwaltungskosten und Kosten der medizinischen Infrastruktur.

Die Kosten für die primäre Operation und die diagnostische Abklärung einer Progression bezogen sich auf einen mehrtägigen stationären Klinikaufenthalt und wurden im Modell durch die Variablen „cPrimOP“ und „cProg“, der die Kostenkalkulationen der Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups, DRGs) DRG N07Z und DRG N60B hinterlegt sind, festgehalten. Die Kosten Granulozytenkoloniestimulierender Faktoren (Neupogen®), „cNeupogen“, bezogen sich auf eine 10-tägige Gabe von täglich 480 µg/Tag, die Kostenvariablen „cBlut“ und „cErypo“ bezogen sich auf die Gabe von 2 Erythrozytenkonzentraten oder die Gabe von 90.000 I.E. Erythropoetin (Erypo®). Nach dem 6. Zyklus Chemotherapie wurde der Response untersucht und die entstandenen Kosten in der Variable „cResponse“ festgehalten. Hierbei wurden der Tumormarker CA-125 bestimmt und eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Bei einer halbjährlichen Kontrolluntersuchung fielen direkte und indirekte Sachkosten, Personalkosten und Kosten der innerbetrieblichen Leistungsverrechnung (IBLV) an, die durch die Variable „cFollow\_Up“ im Modell einbezogen wurden. Die jährlichen Kosten wurden auf der Basis der Sach- und Personalkosten sowie der Kosten der innerbetrieblichen Leistungsverrechnung einbezogen.

Kosten und gewonnene Lebensjahre wurden mit einer jährlichen Rate von 3%, wie von der „United States Public Health Service Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine“ empfohlen, diskontiert [Weinstein et al. 1996]. Da für Deutschland keine Schwellenwerte für die Kosten-Effektivität onkologischer Therapien im Sinne einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft publiziert sind, wurde in Anlehnung an US-Studien eine Therapiestrategie als kosteneffektiv bezeichnet, wenn das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter 50.000 US Dollar (~ 45.500 €) pro gewonnenem Lebensjahr lag [Garner et al. 1987, Eddy 1991].

Tabelle 8: Patientenbezogene Einzelkosten des Markov-Modells

Preis in Euro (€)			Preis in Euro (€)	
<b>Chemotherapie</b> (Patientin 70 kg, 160 cm, KO 1,75)			<b>Antiemetische Therapie**</b>	
Paclitaxel plus Carboplatin	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> plus Carboplatin AUC 5 alle 3 Wochen	1799,60 pro Zyklus	20 mg Dexamethason. + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin + 8 mg Ondansetron i.v.	16,41 pro Zyklus
Carboplatin-Monotherapie	Carboplatin AUC 5 alle 3 Wochen	51,70 pro Zyklus	16 mg Dexamethason + 8 mg Ondansetron i.v.	15,76 pro Zyklus
Topotecan-Monotherapie	Topotecan 1,5 mg/m <sup>2</sup> für 5 Tage alle 3 Wochen	1219,90 pro Zyklus	8 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin + 8 mg Ondansetron i.v.	15,21 pro Zyklus
Liposomales Doxorubicin	Liposomales Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup>	2296,80 pro Zyklus	4 mg Dexamethason + 8 mg Ondansetron i.v.	72,80 pro Zyklus
<b>Direkte und indirekte Sachkosten ambulante Nachsorge</b> (pro Besuch)		10,85	16 mg Dexamethason + 8 mg Ondansetron i.v.	15,76 pro Zyklus
<b>Personalkosten ambulante Nachsorge</b> (pro Besuch)		19,25	<b>Supportivtherapie</b>	
<b>Kosten IBLV ambulante Nachsorge</b> (pro Besuch)		20,62	Erythropoetin (per 10.000 I.E.)	143,00
<b>Kosten DRG N60B</b> (stationär Aufenthalt)		1.451,00	G-CSF (per 300 µg)	82,50
<b>Kosten der teilstationären Behandlung DRG R63Z*</b> (pro Besuch)		116,00	G-CSF (per 480 µg)	148,50
			<b>Erythrozytenkonzentrat</b> (per 500 ml Beutel)	120,00
<b>Kosten DRG N07Z</b> (stationär Aufenthalt)		12.120,00	<b>Thrombozytenkonzentrat</b> (per 250 ml Beutel)	283,00
AUC: Area under the curve G-CSF: Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor DRG: Diagnosis Related Group IBLV: innerbetriebliche Leistungsverrechnung (Labor, Diagnostik u.a.) KO: Körperoberfläche * inklusive Personal- und Sachkosten, exklusive Arzneimittel und Blutprodukte ** Standard der UFK Jena				

Tabelle 9: Kostenvariablen des Markov-Modells (Zykluslänge = 3 Wochen)

Variable	Beschreibung	Wert	Referenz	Sensitivitätsanalyse
cBlut	2 Erythrozytenkonzentrate + 1 teilstationäre Behandlung	356,00 €	b, c	nein
cErypo	Erythropoetin 90.000 I.E.	1.287,00 €	b, c	nein
cFollow_Up	Nachsorge bei halbjährlicher Kontrolle	5,97 €	b, c	nein
cNeupogen	4800 µg G-CSF	1.485,00 €	b, c	nein
cPPE	Kosten der Behandlung von PPE (1,1 US Dollar (\$) = 1 €)	171,00 €	Smith et al. 2002	nein
cPrimOP	DRG N01Z	12.120,00 €	c	nein
cProg	stationärer Aufenthalt (DRG N60B)	1.451,00 €	c	nein
cResponse	2x ambulante Personal- und Sachkosten, Kosten der IBLV	101,44 €	b, c	nein
cZyklus_Caelyx	liposomales Doxorubicin + antiemetische Prophylaxe + Kosten teilstationärer Aufenthalt	2.428,56 €	c	ja
cZyklus_Carbo	Carboplatin mono + antiemetische Prophylaxe + 1 teilstationärer Aufenthalt	183,46 €	c, d	ja
cZyklus_CarboTax	Paclitaxel plus Carboplatin + antiemetische Prophylaxe + 1 teilstationärer Aufenthalt	1.931,41 €	c, d	ja
cZyklus_Hycamtin	Topotecan + antiemetische Prophylaxe + 1 teilstationärer Aufenthalt	1.408,70 €	c, d	ja
b: Standard der UFK c: Kosten Klinikum FSU Jena (Klinikapotheke, Labor, Radiologie, Frauenklinik, Dezernat Finanzen, Transfusionsmedizin) d: Kostenkalkulation Chemotherapie DRG: Diagnosis Related Group G-CSF: Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor IBLV: Innerbetriebliche Leistungsverrechnung (Labor, Diagnostik u.a.) PPE: „primarily palmar-plantar erythrodysaesthesia“, Hand-Fuß-Syndrom				

### Medizinische Variablen

Als Datenbasis wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche, die in Kapitel 3.1 beschrieben worden sind, verwendet.

Die im Modell verwendeten Variablen wurden als benannte Mengen definiert, die als Platzhalter für numerische oder kalkulierte Werte dienen. Dies konnten einzelne Parameter wie beispielsweise „pGCSF\_Hycamtin = 0,291“ oder komplexe Ausdrücke wie beispielsweise „pDie\_Carbo =  $1 - \exp(-\text{dieCarbo}[_{\text{stage}}] \cdot 1/t)$ “ sein (Tab. 10).

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der First-line-Chemotherapie wurden durch die Überlebensdaten der ICON-3-Studie festgelegt und im Modell in den Variablen „pDie\_CarboTax“ und „pDie\_Carbo“ hinterlegt.

Die Stabilität der Überlebensdaten der First-line-Chemotherapie wurde mit einer Sensitivitätsanalyse der Daten der ICON-3-Studie und der Studien von McGuire et al., Muggia et al. und Piccart et al. geprüft. Die einzelnen Überlebenskurven der Studien zeigten die Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Regel vom Zeitpunkt der Randomisation bis zum Tod. In den meisten Studien wurde nicht aufgezeigt, welche weiteren Chemotherapien die Patientinnen erhalten haben. Da in der vorliegenden Analyse die Überlebensdaten der Second-line-Therapien gesondert einbezogen wurden, wurde die Annahme getroffen, dass alle Patientinnen im ersten Zyklus der First-line-Chemotherapie nicht und im folgenden während der ersten 8 Zyklen mit der interpolierten Sterberate der ersten 6 Monate der Überlebenskurve und ab dem 9. Zyklus konstant mit der Sterberate der ersten 6 Monate verstarben (Tab. 11). Bei der Sensitivitätsanalyse und bei der Modellierung der eigenen Daten wurden die 95 %-Konfidenzintervalle sowie die Spannweiten der Studien berücksichtigt.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Nebenwirkungen in der adjuvanten sowie in der Rezidivsituation wurden, soweit vorhanden, der Literatur entnommen und durch Expertenmeinung ergänzt. Für die Ermittlung der Expertenmeinungen wurden zwei Oberärzte der UFK Jena mit mehrjähriger Erfahrung in der Onkologie befragt

Du Bois et al. berichtete in der AGO-3-Studie, dass von den 31 % der Patientinnen, die unter der Therapie von Carboplatin/Paclitaxel Neutropenien entwickelten, jede 6. Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (GCSF, Neupogen®) erhielt [du Bois et al. 1999], in der vorliegenden Arbeit ausgedrückt in der Variablen „pGCSF\_CarboTax“. Es wurde angenommen, dass der prozentuale Anteil von GCSF-Verabreichungen für die Carboplatin-Monotherapie identisch mit der Kombinationstherapie war. Die Variablen „pNeuro\_CarboTax“ und „pNeuro\_Carbo“ wurden mit 15,4% und 0,4% für das Auftreten von sensorischen Neuropathien Grad 2 und 3 entsprechend den Daten der ICON-3-Studie in das Modell eingegeben.

In der ICON-3-Studie hatten 8,2% aller Patientinnen aufgrund von Nebenwirkungen oder Patientenwunsch die Chemotherapie frühzeitig abgebrochen, dabei wurde keine Differenzierung zwischen dem Forschungs- und dem Kontrollarm vorgenommen. Im vorliegenden Modell wurde nach dem 3. Zyklus First-line-Chemotherapie der Therapieabbruch mit den Variablen „pAbbruch\_CarboTax“ und „pAbbruch\_Carbo“ modelliert. Patientinnen, welche die Therapie abgebrochen haben, gingen in den Gesundheitszustand „First-line-Therapieabbruch“ über.

Die Wahrscheinlichkeiten für eine Progression oder Ansprechen auf die Chemotherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel, ausgedrückt durch die Variablen „pProg\_CarboTax“, „pResponse\_CarboTax“ und „pCR\_CarboTax“, wurden der Studie von Piccart et al. entnommen, da in der ICON-3-Studie keine entsprechenden Daten erhoben wurden. Für die Carboplatin-Monotherapie wurden die entsprechenden Daten der Studie von Muggia et al. unter der Annahme entnommen, dass die Ansprechraten von Carboplatin denen von Cisplatin entsprechen. Der Anteil, der Patientinnen, die ein Stable disease erreichten oder progredient wurden, wurde mit 15,5 % und 13,04 % entsprechend den Daten von Piccart et al. über Cisplatin plus Paclitaxel geschätzt, da hierüber in der ICON-3-Studie und der Studie von Muggia et al. keine Angaben gemacht wurden. In den Gesundheitszuständen „Response nach First-line-Chemotherapie“ und „Stable disease nach First-line Chemotherapie“ zweigte sich der Baum in die Äste „Progressionsfreies Überleben“ oder „Progression“ auf. Bei den zugehörigen Übergangswahrscheinlichkeiten mit den Variablen „pPFS\_CarboTax“ und „pPFS\_Carbo“ wurde im Gegensatz zu den Variablen „pDie\_CarboTax“ und „pDie\_Carbo“, die über das Gesamtüberleben bestimmt wurden, Daten des progressionsfreien Überlebens der ICON-3-Studie mit einbezogen.

Der erhöhten Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, wenn als Ansprechen nur ein Stable disease erreicht oder die Therapie abgebrochen und nicht sofort eine Second-line-Chemotherapie begonnen wurde, wurde durch die Einführung des Faktors „fProg“ Rechnung getragen. Der Faktor „fProg“ wurde mit 10 % aufgrund von Expertenmeinungen geschätzt.

Wurde die Chemotherapie abgebrochen, wurde durch Expertenmeinungen geschätzt, dass 25 % aller Patientinnen direkt eine Second-line-Chemotherapie erhielten („pSecond\_Abbruch\_Firstline“).

Die Bedingungen für die Variablen und Übergangswahrscheinlichkeiten bei der Second-line-Chemotherapie entsprachen im wesentlichen denen der First-line-Chemotherapie. Für die Modellierung der Sterberaten der Second-line-Therapie mit Topotecan oder liposomalem Doxorubicin wurde das interpolierte mediane Überleben verwendet (Tab. 10). Diese Annahme wurde getroffen, da sich die Patientinnen zu Beginn des Markov-Modells immer zuerst in den Zuständen der First-line-Chemotherapie befanden und frühestens nach 7 Zyklen in den ersten Zustand der Second-line-Chemotherapie wechseln konnten.



Für Topotecan und liposomales Doxorubicin mit den Variablen „pGCSF\_Hycamtin“ und „pGCSF\_Caelyx“ wurde eine Neupogen-Gabe von jeweils 29,1 % und 4,6 % [Gordon et al. 2001] festgelegt. Trat unter der Chemotherapie als Nebenwirkung eine schwere Anämie auf, so wurde diese mit Erythropoetin oder Bluttransfusionen behandelt. Die Phase-III-Studie von Gordon et al. zeigte, dass 57,8 % der Patientinnen unter der Therapie mit Topotecan eine Bluttransfusion („pBlut\_Hycamtin“) und 23,1 % der Patientinnen Erythropoetin („pErypo\_Hycamtin“) erhalten haben. Aus der Studie von Gordon et al. ergaben sich ebenfalls die entsprechenden Werte für die Variablen der Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin „pBlut\_Caelyx“ mit 14,9 % und „pErypo\_Caelyx“ von 6,3 %. Die Variablen „pResp\_Hycamtin“, „pCR\_Hycamtin“, „pProg\_Hycamtin“, „pResp\_Caelyx“, „pCR\_Caelyx“ und „pProg\_Caelyx“ bestimmten die Responderaten und die Progressionswahrscheinlichkeiten der Basisfallanalyse für Topotecan und liposomales Doxorubicin und wurden der Studie von Gordon et al. [Gordon et al. 2001] entnommen. Die Überlebensdaten der Variablen „pDie\_Hycamtin“ und „pDie\_Caelyx“ der Second-line-Chemotherapie sowie die Daten für die Variablen „pPFS\_Hycamtin“ und „pPFS\_Caelyx“ wurden ebenfalls der Studie von Gordon et al. entnommen und mit Hilfe einer Sensitivitätsanalyse geprüft.

Da die First-line-Therapie in 3-wöchentlichen Zyklen gegeben wurde, folgten die Patientinnen einem 3-wöchentlichen Zyklus bis zum absorbierenden Status „Tod“ innerhalb von 5 Jahren.

Da in der Literatur nur wenige Angaben zur Lebensqualität zu finden waren, wurde diese in die Analyse nicht mit einbezogen und jedem Gesundheitszustand der Wert 1 zugeordnet.

*Tabelle 10: Übergangswahrscheinlichkeiten / medizinische Variablen der Literaturdaten (Markovzykluslänge 3 Wochen)*

Medizinische Variable	Beschreibung	Wert	Referenz	SA
fProg	Erniedrigte Responsewahrscheinlichkeit bei Therapieabbruch	0,9	a	nein
pAbbruch_Caelyx	Therapieabbruch liposomales Doxorubicin	0,187	Gordon et al. 2001	nein
pAbbruch_Hycamtin	Therapieabbruch Topotecan	0,187	Gordon et al. 2001	nein
pBlut_Caelyx	Bluttransfusionen liposomales Doxorubicin	0,149	Gordon et al. 2001	nein
pBlut_Hycamtin	Bluttransfusionen Topotecan	0,578	Gordon et al. 2001	nein
pCR_Carbo	Kompletter Response Carboplatin/Paclitaxel	0,6947	Piccart et al. 2000	nein
pCR_CarboTax	Kompletter Response Carboplatin-Monotherapie	0,6947	Piccart et al. 2000	nein
pCR_Caelyx	Kompletter Response liposomales Doxorubicin	0,1915	Gordon et al. 2001	nein
pCR_Hycamtin	Kompletter Response Topotecan	0,275	Gordon et al. 2001	nein
pDie_Carbo	Sterbewahrscheinlichkeit Carboplatin-Monotherapie	$1 - \exp(-\text{dieCarbo}[_\text{stage}] * 1/t)$	ICON 3 Group 2002	ja
pDie_CarboTax	Sterbewahrscheinlichkeit Carboplatin/Paclitaxel	$1 - \exp(-\text{dieCarboTax}[_\text{stage}] * 1/t)$	ICON 3 Group 2002	ja
pDie_Caelyx	Mediane Sterbewahrscheinlichkeit liposomales Doxorubicin	0,0341	Gordon et al. 2001	ja
pDie_Hycamtin	Mediane Sterbewahrscheinlichkeit Topotecan	0,036	Gordon et al. 2001	ja
pErypo_Caelyx	Erythropoetin-Gabe liposomales Doxorubicin	0,063	Gordon et al. 2001	nein
pErypo_Hycamtin	Erythropoetin-Gabe Topotecan	0,231	Gordon et al. 2001	nein
pGCSF_Carbo	Neutropenie mit G-CSF Gabe Carboplatin-Monotherapie	0,05	du Bois et al. 1999	nein
pGCSF_CarboTax	Neutropenie mit G-CSF Gabe Carboplatin/Paclitaxel	0,05	du Bois et al. 1999	nein
pGCSF_Caelyx	Neutropenie mit G-CSF Gabe liposomales Doxorubicin	0,046	Gordon et al. 2001	nein
pGCSF_Hycamtin	Neutropenie mit G-CSF Gabe Topotecan	0,291	Gordon et al. 2001	nein
pNeuro_Carbo	Neuropathie Carboplatin-Monotherapie	0,0042	ICON 3 2002	nein
pNeuro_CarboTax	Neuropathie Carboplatin/Paclitaxel	0,1541	ICON 3 2002	nein
pPFS1_Carbo	Medianes progressionsfreies Überleben Carboplatin-Monotherapie	0,9706	ICON 3 2002	ja
pPFS1_CarboTax	Medianes progressionsfreies Überleben Carboplatin/Paclitaxel	0,9726	ICON 3 2002	ja
pPFS_Carbo	Progressionsfreies Überleben Carboplatin-Monotherapie	$pPFS1\_Carbo / (1 - pDie\_Carbo)$	ICON 3 2003	ja

Medizinische Variable	Beschreibung	Wert	Referenz	SA
pPFS_CarboTax	Progressionsfreies Überleben Carboplatin/Paclitaxel	pPFS1_CarboTax/(1-pDie_CarboTax)	ICON 3 2002	ja
pPFS_Caelyx	Progressionsfreies Überleben liposomales Doxorubicin	0,8788/(1-pDie_Hycamtin)	Gordon et al. 2001	ja
pPFS_Hycamtin	Progressionsfreies Überleben Topotecan	0,8849/(1-pDie_Hycamtin)	Gordon et al. 2001	ja
pPPE_Caelyx	Hand-Fuß-Syndrom liposomales Doxorubicin	0,23	Gordon et al. 2001	nein
pPPE_Hycamtin	Hand-Fuß-Syndrom Topotecan	0	Gordon et al. 2001	nein
pProg_CarboTax	Progression Carboplatin/Paclitaxel	0,0494	Piccart et al. 2000	nein
pProg_Carbo	Progression Carboplatin-Monotherapie	0,0494	Piccart et al. 2000	nein
pProg_Caelyx	Progression liposomales Doxorubicin	0,4812	Gordon et al. 2001	nein
pProg_Hycamtin	Progression Topotecan	0,4255	Gordon et al. 2001	nein
pResponse_CarboTax	Response Carboplatin/Paclitaxel	0,8333	Piccart et al. 2000	nein
pResponse_Carbo	Response Carboplatin-Monotherapie	0,8454	Muggia et al. 2000 Piccart et al. 2000	nein
pResponse_Caelyx	Response liposomales Doxorubicin	0,379	Gordon et al. 2001	nein
pResp_Hycamtin	Response Topotecan	0,2963	Gordon et al. 2001	nein
pSecond_Abbruch_Firstline	Wahrscheinlichkeit nach Abbrechen der First-line Chemotherapie direkt eine Second-line Chemotherapie zu erhalten	0,25	a	nein
uChemo_Carbo	Lebensqualität	1		nein
uChemo_CarboTax	Lebensqualität	1		nein
uChemo_Caelyx	Lebensqualität	1		nein
uChemo_Hycamtin	Lebensqualität	1		nein
uPFS	Lebensqualität	1		nein
uProg	Lebensqualität	1		nein
d	Diskontsatz 3% / Jahr	0,001731		ja
Zyklus	3-Wochen			
ZyklusStart		1		

a: Expertenmeinung der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena (UFK)  
SA: Sensitivitätsanalyse

## Bestimmung der Variablen der Sterbewahrscheinlichkeiten

Überlebenswahrscheinlichkeiten wie medianes Überleben, mittleres Überleben oder 2-Jahresüberleben konnten direkt aus den Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Studien abgelesen werden, nicht aber die zugehörigen Überlebensraten. Das mediane Überleben, auch Halbwertsüberlebenszeit genannt, ist der Zeitraum, in dem die Zahl der ursprünglich Lebenden auf die Hälfte abgesunken ist. Die Mittlere Überlebenszeit dagegen ist der Zeitraum, in der die Anzahl der ursprünglich Lebenden infolge ihres Versterbens auf den Bruchteil  $1/e$  (~ 37 %) abgenommen hat. Die Überlebensraten entsprechen einer Geschwindigkeitskonstanten der Überlebenskurven. Um die Überlebensraten auf ihre Gleichmäßigkeit innerhalb der gesamten Überlebenskurve zu überprüfen, wurden unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten abgelesen.

Die Überlebensraten konnten mit den Gleichungen 1-4 bestimmt werden [modifiziert nach Sonneberg et. al 1993]. Dies galt auch, wenn die Kaplan-Meier-Kurve durch die Angabe einzelner Überlebenswerte ergänzt wurde.

### 1. Bestimmung der Sterberate (r) bei bekannter Überlebenswahrscheinlichkeit (p) zum Zeitpunkt t (z.B. 5-Jahresüberleben):

$$r = -\ln(p) / t \quad [\text{Gleichung 1}]$$

### 2. Bestimmung der Sterberate (r) bei bekanntem medianen Überleben:

$$r = -\ln(1-p) / t$$

$$\text{bei } p = 0,5 \quad -> \quad r = \ln 2 / t \quad [\text{Gleichung 2}]$$

### 3. Bestimmung der Sterberate bei bekannter mittlerer Überlebenszeit:

$$r = -\ln(1-p) / t$$

$$\text{bei } p = 0,37 \quad -> \quad r = -\ln 0,63 / t \quad [\text{Gleichung 3}]$$

### 4. Abschätzen der Überlebenskurven

Über die Sterberaten können die gesamten Überlebenskurven mit Hilfe der Gleichung 4 und die Sterbe- und Überlebenswahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt der Überlebenskurve abgeschätzt werden. Dies ist von besonderem Vorteil, wenn in Studien nur Überlebenswahrscheinlichkeiten zu bestimmten Zeitpunkten angegeben sind.

$$p = 1 - e^{-r \times t} \quad [\text{Gleichung 4}]$$

Nur bei Vorliegen der Basisdaten war jedoch eine statistische Überprüfung der Gültigkeit einer Exponentialgleichungs-Modellannahme mit gleichbleibender Geschwindigkeitskonstante möglich.

## 5. Auswirkungen der Änderung der Markovzykluslänge auf die Übergangswahrscheinlichkeiten in einem Markov-Modell

Wenn z.B. die Markovzykluslänge von jährlich auf die Markovzykluslänge von 3 Wochen geändert werden soll, ist eine einfache Division der Überlebenswahrscheinlichkeiten durch die Anzahl der Zyklen nicht zulässig, sondern es musste eine Abschätzung durch die Gleichung 4 erfolgen. Die Sterberate (r) wurde dabei wieder mit Hilfe der Gleichungen 1-3 errechnet.

### Beispiel pDie\_Carbo:

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der ICON-3-Studie wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve zu bestimmten Zeitpunkten abgelesen (Tab. 11).

So wurde nach 6 Monaten durch Ablesen in der Überlebenskurve der ICON-3-Studie eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 91 % festgehalten. Dies ergab mit Hilfe der Gleichungen 1 und 4 eine Sterberate bezogen auf ein Jahr und eine Sterbewahrscheinlichkeit bezogen auf eine Markovzykluslänge von 3 Wochen:

$$r_{\text{DieCarbo}} = -\ln(0,91)/6 \text{ Monate}$$

$$p_{\text{Die\_Carbo}} = 1 - e^{\ln(0,91) \times 3 \text{ Wochen} / (6 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})} = 0,0083159$$

Weiterhin wird ein medianes Überleben von 35,4 Monaten mit einem 95 %-Vertrauensintervall (95 %-CI) von 31,8 – 40,1 Monaten beschrieben. Durch Einsetzen der Gleichung 3 mit  $r = \ln 2 / MS$  in Gleichung 4 ergab sich folgende Sterberate bezogen auf ein Jahr und folgende Sterbewahrscheinlichkeit bezogen auf die Markovzykluslänge von 3 Wochen:

$$r_{\text{DieCarbo}} = \ln 2 \times 12 \text{ Monate} / 35,4 \text{ Monate} = 0,2350$$

$$p_{\text{Die\_Carbo}} = 1 - e^{-\ln 2 \times 3 \text{ Wochen} / 35,4 \times 4,3452 \text{ Wochen}} = 0,0134642 \text{ (95 \% -CI = 0,011863-0,014936)}.$$

Dies bedeutet, dass bezogen auf das mediane Überleben von Carboplatin alle 3 Wochen (= 1 Markov-Zyklus) circa 1,35 % (95 %-CI = 1,12 % bis 1,49 %) aller Patientinnen unter der Therapie mit Carboplatin starben.

Die weiteren Sterberaten für die Variable „pDie\_Carbo“ wurden auf die oben beschriebene Art und Weise ausgerechnet. Dies gilt auch für die Berechnung der Sterbevariablen „pDie\_CarboTax“ (Tab. 11). Im Auswertungsprogramm Data pro<sup>®</sup> wurden die Raten des Gesamtüberlebens hinterlegt und durch Eingabe der Gleichung 4 die entsprechenden Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet.

Tabelle 11: Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeiten bezogen auf eine Markov-Zykluslänge von 3 Wochen

Gesamtüberleben ICON-3-Studie / Variable „pDieCarbo“			
Zeit (t)	Überlebenswahrscheinlichkeit (p)	Berechnung der Sterberate (r)	Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeit für eine Zykluslänge von 3 Wochen ( $p = 1 - e^{-r \times 1/t}$ )****
6 Monate	93,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_Carbo = 1 - e^{\ln(0,93) \times 3 \text{ Wochen} / (6 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0083159
12 Monate	81,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_Carbo = 1 - e^{\ln(0,81) \times 3 \text{ Wochen} / (12 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0120506
18 Monate	70,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_Carbo = 1 - e^{\ln(0,7) \times 3 \text{ Wochen} / (18 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0135876
24 Monate	62,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_Carbo = 1 - e^{\ln(0,62) \times 3 \text{ Wochen} / (24 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0136577
35,4 Monate	Median, 50%	$r = \ln 2 / \text{medianes Überleben}^{**}$	$pDie\_Carbo = 1 - e^{-\ln 2 \times 3 \text{ Wochen} / (35,4 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0134642
52 Monate	Mittlere 37%	$r = -\ln(p) / \text{mittlere Überlebenszeit}^{***}$	$pDie\_Carbo = 1 - e^{\ln 0,37 \times 3 \text{ Wochen} / (52 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0131142
Gesamtüberleben ICON-3-Studie / Variable „pDieCarboTax“			
Zeit (t)	Überlebenswahrscheinlichkeit (p)	Berechnung der Sterberate (r)	Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeit für eine Zykluslänge von 3 Wochen ( $p = 1 - e^{-r \times 1/t}$ )****
6 Monate	93,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_CarboTax = 1 - e^{\ln(0,93) \times 3 \text{ Wochen} / (6 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0083159
12 Monate	82,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_CarboTax = 1 - e^{\ln(0,82) \times 3 \text{ Wochen} / (12 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0113529
18 Monate	70,0%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_CarboTax = 1 - e^{\ln(0,7) \times 3 \text{ Wochen} / (18 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0135876
24 Monate	62,6%	$r = -\ln(p)/t^*$	$pDie\_CarboTax = 1 - e^{\ln(0,626) \times 3 \text{ Wochen} / (24 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0136577
36,1 Monate	Median, 50%	$r = \ln 2 / \text{medianes Überleben}^{**}$	$pDie\_CarboTax = 1 - e^{-\ln 2 \times 3 \text{ Wochen} / (36,1 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0131691
52 Monate	Mittlere 37%	$r = -\ln(p) / \text{mittlere Überlebenszeit}^{***}$	$pDie\_CarboTax = 1 - e^{\ln 0,37 \times 3 \text{ Wochen} / (52 \text{ Monate} \times 4,3452 \text{ Wochen})}$ = 0,0131142
1 Jahr (365 Tage) = 52,14 Wochen			
1 Monat = 4,3452 Wochen			
* Gleichung 1, ** Gleichung 2, *** Gleichung 3, **** Gleichung 4 (siehe Seite 48)			

### 3.2.3 Sensitivitätsanalysen

Für relevante Modellparameter (Tab. 10) mit Schwankungsbreiten wurden Ein-Weg-Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der in den Studien des Kapitels 3.1 publizierten Spannweiten der Studien bzw. 95 %Konfidenzintervalle durchgeführt. Einzelkosten der Chemotherapien wurden halbiert oder verdoppelt. Die Diskontrate wurde zwischen 0 % und 10 % variiert.

### **3.3 Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten**

#### **3.3.1 Beschreibung des Markov-Modells**

**First-line-Chemotherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit Topotecan oder liposomalem Doxorubicin (Literaturdaten) versus First-line-Chemotherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel gefolgt von einer Second-line-Chemotherapie mit Topotecan oder liposomalem Doxorubicin (eigene klinische Daten)**

Es wurde das in Kapitel 3.2.1 beschriebene Markov-Modell verwendet.

#### **3.3.2 Modellvariablen**

##### **Ökonomische Variablen**

Die verwendeten ökonomischen Variablen entsprachen den in Kapitel 3.3.2 beschriebenen und wurden sowohl für den Kontrollarm mit den Literaturdaten als auch für den Arm mit den eigenen klinischen Daten verwendet.

##### **Medizinische Variablen**

Zur Identifikation der Überlebensdaten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die vom 1.1. 1996 bis 31.12.2002 an der Klinik für Frauenheilkunde der FSU Jena behandelt wurden, wurde eine Datenbankabfrage des GTDS (Giessener Tumordokumentationssystem) vom 30.10.2002 und 10.05.2003, eine Abfrage des klinischen Melderegisters vom 12.05.2003, individuelle Aktenrecherchen sowie Ergebnisse der Patientinnen ausgewertet, die an den Studien der Arbeitsgemeinschaft gynäkologischer Onkologen (AGO) AGO-3, AGO-5 und AGO-7 teilgenommen haben. Alle Patientinnen, die ein Platinderivat plus Paclitaxel erhalten haben, durften vorher keine andere Chemo- oder Strahlentherapie bekommen haben. Patientinnen, die Topotecan oder liposomales Doxorubicin erhalten haben, durften vorher maximal 2 Chemotherapien bekommen haben.

Für die Auswertung wurde vorausgesetzt, dass Carboplatin und Cisplatin hinsichtlich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens äquieffektiv sind. Es wurden Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben aufgestellt. Als Gesamtüberleben wurde der Zeitraum vom Diagnose- oder Rezidivdatum bis zum Tod aus allen Ursachen definiert. Patientinnen, die zum

Zeitpunkt der Abfrage beim Meldeamt als lebend bekannt waren, wurden mit dem Datum vom 12.05.2003 zensiert. Progressionsfreies Überleben wurde definiert als die Zeit vom Diagnose- oder Rezidivdatum bis zum Zeitpunkt des 1. Rezidivs oder bis zum Tod. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Abfrage beim Meldeamt als lebend bekannt waren und bei denen kein Rezidiv festgestellt wurde, wurden mit dem Datum vom 12.05.2003 zensiert. Die Analysen der Überlebenskurven wurden mit Hilfe des statistischen Analyseprogramms BIAS für Windows 7 (H. Ackermann, Universität Frankfurt, Vertrieb Epsilon-Verlag Darmstadt) durchgeführt. Unterschiede in den Untergruppen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Testes verglichen [Parmar et al. 1995, Mantel 1966].

Für die Ermittlung der Nebenwirkungen wurden die Daten von 19 Patientinnen ausgewertet, die an den AGO-3, AGO-5 und AGO-7-Studien teilgenommen haben. Daten, die nicht aus den eigenen klinischen Daten ermittelt werden konnten, wurden durch Literatur- und Expertenmeinungen ergänzt.

### **3.3.3 Sensitivitätsanalysen**

Für alle Modellparameter, die laut Tabelle 16 dafür vorgesehen waren, wurden Ein- oder Zwei-Weg-Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der 95 %-Konfidenzintervalle durchgeführt. Einzelkosten der Chemotherapien wurden halbiert oder verdoppelt. Die Diskontrate wurde zwischen 0 % und 10 % variiert.



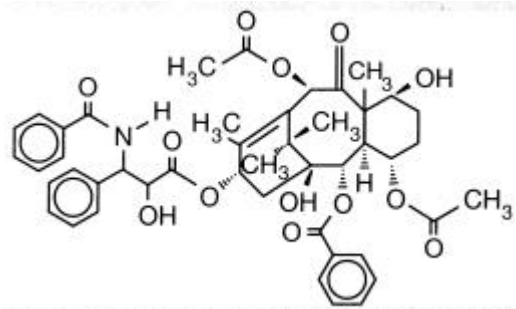
### 3.4 In den Studien eingesetzte Chemotherapeutika

### 3.4.1 Paclitaxel (Taxol®)

Typ: Mitosehemmstoff

Metabolismus: bekannt [Mutschler 2001]

Strukturformel:

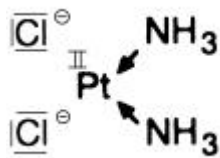


### 3.4.2 Cisplatin (Cisplatin medac®)

Typ: Alkylans

Metabolismus: bekannt [Mutschler 2001]

Strukturformel:

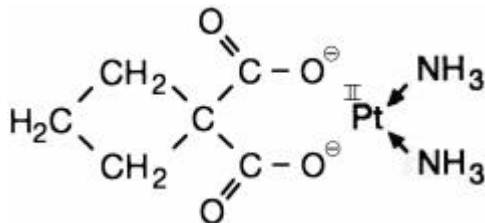


### 3.4.3 Carboplatin (Carboplat®)

Typ: Alkylans

Metabolismus: bekannt [Mutschler 2001]

Strukturformel:

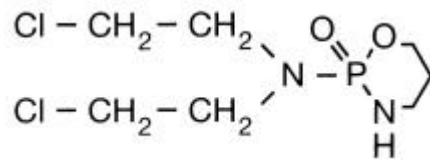


### 3.4.4 Cyclophosphamid (Endoxan®)

Typ: Alkylans

Metabolismus: bekannt [Mutschler 2001]

Strukturformel:

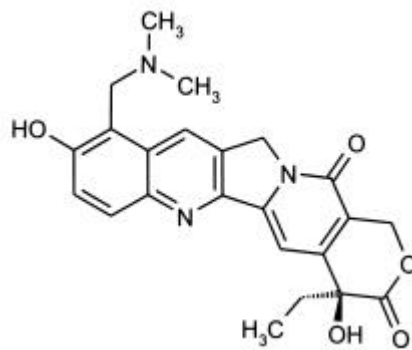


### 3.4.5 Topotecan (Hycamtin®)

Typ: Topoisomerase-I-Hemmstoff

Metabolismus: bekannt [Mutschler 2001]

Strukturformel:

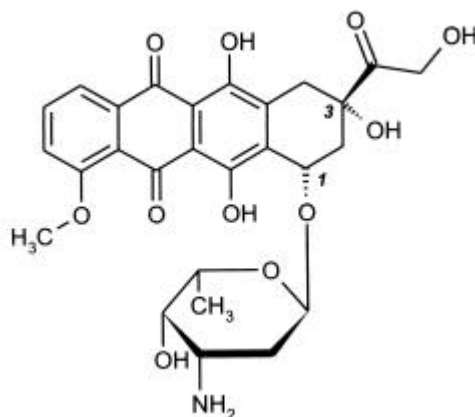


### 3.4.6 Doxorubicin (Caelyx®)

Typ: zytostatisch wirksames Antibiotikum

Metabolismus: bekannt [Mutschler 2001]

Strukturformel:



## 4 Ergebnisse

Im Abschnitt 4.1 werden die Ergebnisse der Markov-Modellierung auf der Basis von Kohorten-Simulationen der Literaturdaten und in Abschnitt 4.2 die Ergebnisse der Markov-Modellierung auf der Basis von Kohorten-Simulationen der eigenen klinischen Daten aufgeführt.

### 4.1 Markov-Modellierung der Literaturdaten

#### 4.1.1 Effektivität und Kosten-Effektivität

Die Basisfall-Analyse ging von einer Kohorte von Frauen mit epitheliales Ovarialkarzinom, FIGO-Stadium I-IV, aus. In Tabelle 12 sind die Gesamtkosten, die inkrementellen Kosten, die gewonnenen Lebensjahre, die Kosten pro gerettetem Lebensjahr sowie die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (IKEV) dargestellt. Die inkrementellen Kosten und Lebensjahre bezogen sich auf die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan, die als Vergleichsstrategie fungierte. Das Markov-Modell ermittelte hierbei sowohl Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität, als auch der Kosten-Effektivität der einzelnen Strategien zu jedem Zyklus (siehe Markov-Spuren, Anhang 7.4). Bei Verwendung der Basisdaten kostete die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan 20.123,91 €, die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin 22.336,57 €, die Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan 29.820,64 € und die Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin 31.560,47 € von dem Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod oder Überleben innerhalb von 5 Jahren. Bei geretteten Lebensjahren von 2,55, 2,70, 2,60 und 2,64 Jahren ergaben sich im Vergleich zur Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von 14.672,75 €, 180.909,14 € und 128.212,44 € pro gewonnenem Lebensjahr (€/LY).

Diese Ergebnisse zeigten, dass die Therapieabfolge Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin mit 2,7 geretteten Lebensjahren und einem IKEV von 14.672,75 €/LY den Strategien Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan und Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin hinsichtlich Effektivität und Kosten überlegen ist. Basierend auf einem Schwellenwert der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von 45.500 € pro Lebensjahr ist die Therapieabfolge Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin mit 14.672,75 €/LY als

kosteneffektiv anzusehen. Die Strategien Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan und Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin sind als nicht kosteneffektiv zu bewerten.

Noch deutlicher wurde dies durch die Umrechnung der inkrementellen Lebensjahre in inkrementelle Tage (Abb. 4). Im Vergleich zu der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan konnten mit der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin 55,04 Tage gerettet werden. Jeder gerettete Tag kostete 40,20 €. Mit der Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin hingegen konnten nur 32,56 Tage mit inkrementellen Kosten von 351,27 € pro Tag und mit der Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan lediglich 19,56 Tage mit inkrementellen Kosten von 495,64 € pro Tag hinzugewonnen werden.

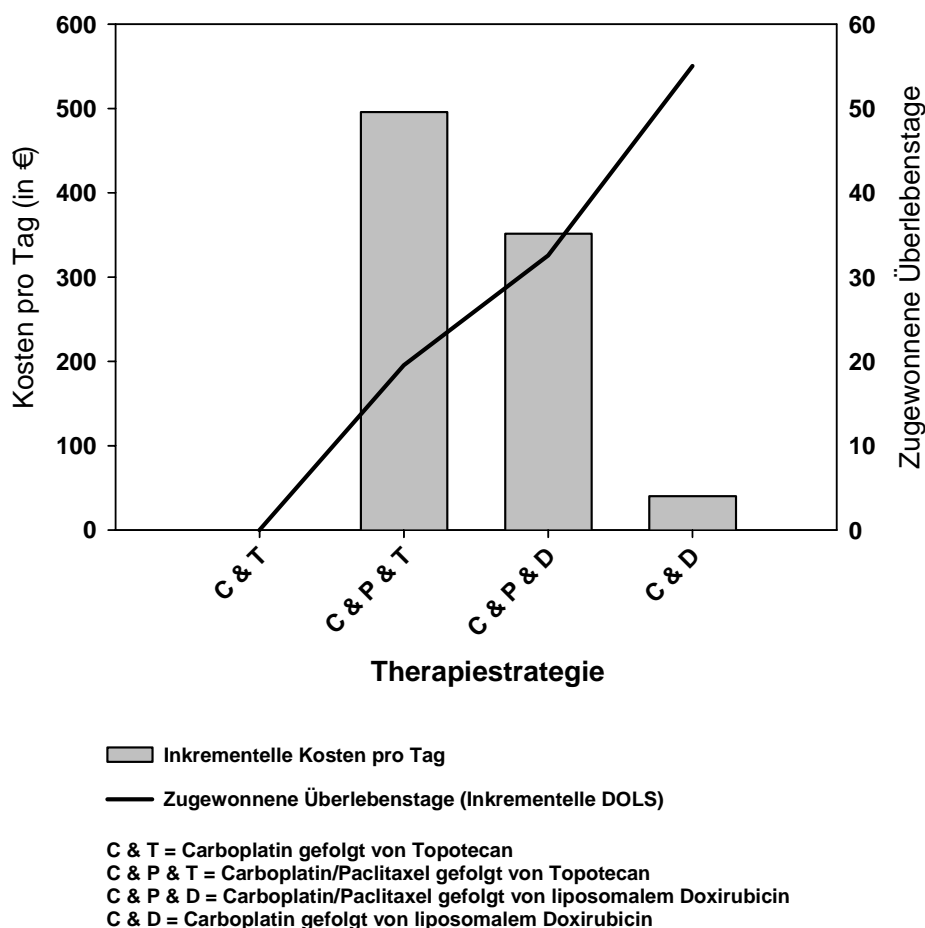


Abb. 4: Kosten der Therapiestrategien pro Tag (in €) und inkrementelle gewonnene Überlebenstage

Tabelle 12: Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Markov-Modellierung der Literaturdaten

Strategie	Gesamt-kosten	Inkremen-telle Kosten	YOLS	Inkrementelle YOLS	Kosten/YOLS	IKEV
Carboplatin gefolgt von Topotecan	20.123,91 €	-	2,55 LY	-	7.891,73 €	-
Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin	22.336,57 €	2.212,65 €	2,70 LY	0,1508 LY	8.270,35 €	14.672,75 €/LY
Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan	29.820,64 €	9.696,73 €	2,60 LY	0,0536 LY	11.453,62 €	180.909,14 €/LY
Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin	31.560,47 €	11.436,55 €	2,64 LY	0,0892 LY	11.958,35 €	128.212,44 €/LY
YOLS: „years of life saved“ = gerettete Lebensjahre LY: Lebensjahre IKEV: Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Inkrementelle Kosten / Inkrementelle YOLS)						

#### 4.1.2 Sensitivitätsanalysen

In den Sensitivitätsanalysen blieben die qualitativen Aussagen der Basisfallanalyse über den Vorteil der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin weitgehend stabil (Tab. 13).

Eine Halbierung oder Verdopplung der Kosten beispielsweise für einen Chemotherapiezyklus Carboplatin/Paclitaxel ergab ein inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) für die Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin von 69.034 bis 378.065 €/LY und überstieg damit über die gesamte Spannweite den Schwellenwert der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von 45.500 €/LY. Die Dominanz der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin dagegen überstieg erst bei einer Verdopplung der Kosten für einen Chemotherapiezyklus mit liposomalem Doxorubicin den Schwellenwert von 45.500 €/LY mit 62.576 €/LY.

Auch die Sensitivitätsanalysen für die Überlebenswahrscheinlichkeiten blieben weitestgehend stabil. So konnte bei der Variation der Variable „pDie\_CarboTax“ über die Spannweite einer 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 89 % bis 95 % ein IKEV von + 58.088 €/LY bis zu einem negativen IKEV von – 61.083 €/LY ermittelt werden. Das negative IKEV ergab sich durch die im Vergleich zu der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Für die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von

liposomalem Doxorubicin ergab sich über die Variation der Variablen „pDie\_Carbo“ ein stabiles IKEV von 14.606 bis 14.793 €/LY.

Tabelle 13: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Markov-Modellierung der Literaturdaten

Medizinische Variable	Spannweite	Referenz	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV)
cZyklus_Caelyx	1.214 € - 4.856 €	Expertenmeinung	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = - 9.295 bis 62.576 €/LY
cZyklus_Carbo	92 € - 367 €	Expertenmeinung	Keine Veränderung im IKEV
cZyklus_CarboTax	965 € - 3.863 €	Expertenmeinung	Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 69.034 bis 378.065 €/LY
cZyklus_Topo	704 € - 2817 €	Expertenmeinung	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 29.999 bis - 15.956 €/LY
pDie_Carbo	6-Monats-Überlebens-Wahrscheinlichkeit: 91-95%	Muggia et al. 2000, ICON 2002	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 14.606 bis 14.793 €/LY
pDie_CarboTax	6-Monats-Überlebens-Wahrscheinlichkeit: 89-95%	McGuire et al. 1996, Muggia et al. 2000, Piccart et al. 2000, ICON 2002	Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 58.088 bis – 61.083 €/LY; Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan = 60.598 bis – 43.956 €/LY
pDie_Caelyx	Medianes Überleben: 60 Wochen +/- 10%	Gordon et al. 2001, Expertenmeinung	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 10.975 bis 24.047 €/LY
pDie_Topo	Medianes Überleben: 56,7 – 61 Wochen	Ten Bokkel Huinink 1997, Gordon et al. 2001	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 14.734 bis 20.461 €/LY
pPFS1_Carbo	Medianes progressionsfreies Überleben: 16,1 – 16,4 Monate	Muggia et al. 2000, ICON 2002	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 14.609 bis 14.734 €/LY
pPFS1_CarboTax	Medianes progressionsfreies Überleben: 14,1 – 18 Monate	McGuire et al. 1996, Muggia et al. 2000, Piccart et al. 2000, ICON 2002	Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 107.141 bis 859.904 €/LY Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan = -411.346 bis 136.872 €/LY
pPFS_Caelyx	Medianes progressionsfreies Überleben 16,1 Wochen +/- 10%	Gordon et al. 2001, Expertenmeinung	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 14.253 bis 15.130 €/LY
pPFS_Topo	Medianes progressionsfreies Überleben: 17,0 – 23,1 Wochen	Ten Bokkel Huinink 1997, Gordon et al. 2001	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 13. 976 bis 14.734 €/LY
d	0 – 10%	Expertenmeinung	Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin = 15.831 € bis 12.272 €/LY
IKEV: Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (€/LY) LY: Lebensjahre			

## 4.2. Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten

### 4.2.1 Überleben und Toxizität der Patientinnen

Vom 1.1. 1996 bis 31.12.2002 wurden in der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena (UFK) 224 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium I-IV) behandelt. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

*Tabelle 14: Patientencharakteristika der Ovarialkarzinom-Patientinnen der UFK Jena*

	<b>Alle Patientinnen</b>	<b>Untergruppe: First-line-Chemotherapie mit Platinanalog + Paclitaxel</b>	<b>Untergruppe: Keine First-line-Chemotherapie mit Platinanloga + Paclitaxel</b>
<b>Anzahl der Patientinnen</b>	224	72	152
<b>Alter</b> Median	19,3 -86,4 Jahre 59,3 Jahre	33,2–78,9 Jahre 56,9 Jahre	19,3-86,4 Jahre 60,9 Jahre
<b>FIGO-Stadium</b>			
unbekannt	62 (27,7%)	8 (11,1%)	54 (35,5%)
I-IIA	45 (20,1%)	9 (12,5%)	62 (40,8%)
IIB-IV	117 (52,2%)	55 (76,4%)	36 (23,7%)
<b>Differenzierungsgrad</b>			
gut	15 (6,7%)	5 (6,9%)	10 (6,6%)
mäßig	66 (29,5%)	20 (27,8%)	46 (30,3%)
schlecht	88 (39,3%)	39 (54,2%)	49 (32,2%)
unbekannt / nicht bestimmbar	55 (24,5%)	8 (11,1%)	47 (30,9%)

#### *Gesamtüberleben*

Bis zum 12.05.2003 mit einer medianen Follow-up Zeit von 26,8 Monaten (für lebende Patientinnen) sind 103 Patientinnen verstorben. Aus den Daten der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 5, Daten siehe Anhang 7.6, Gruppe 1) wurden eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 67,15 %, eine mittlere Überlebenszeit von 47,81 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 40,84 Monaten (95 %-CI 29,95 – 62,01 Monate) errechnet.

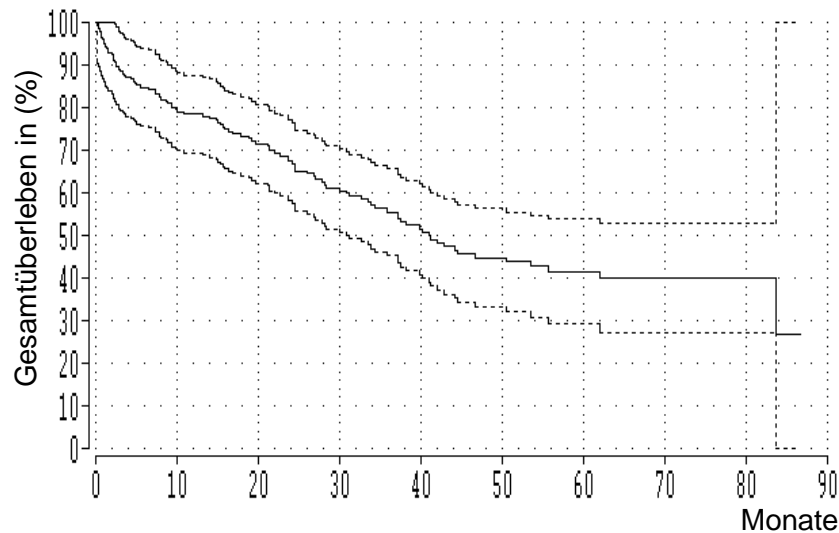


Abb. 5: Gesamtüberleben aller Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV) (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)

#### Progressionsfreies Überleben

Bei 119 Patientinnen war zum Zeitpunkt der Analyse der Krankheitsverlauf progredient oder sie waren verstorben. Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens ist in Abbildung 6 (Daten siehe Anhang 7.6, Gruppe 2) dargestellt. Es ergab sich eine progressionsfreie 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 53,10 %, eine mittlere Überlebenszeit von 40,87 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 25,89 Monaten (95 %-CI 20,68 - 42,77 Monate).

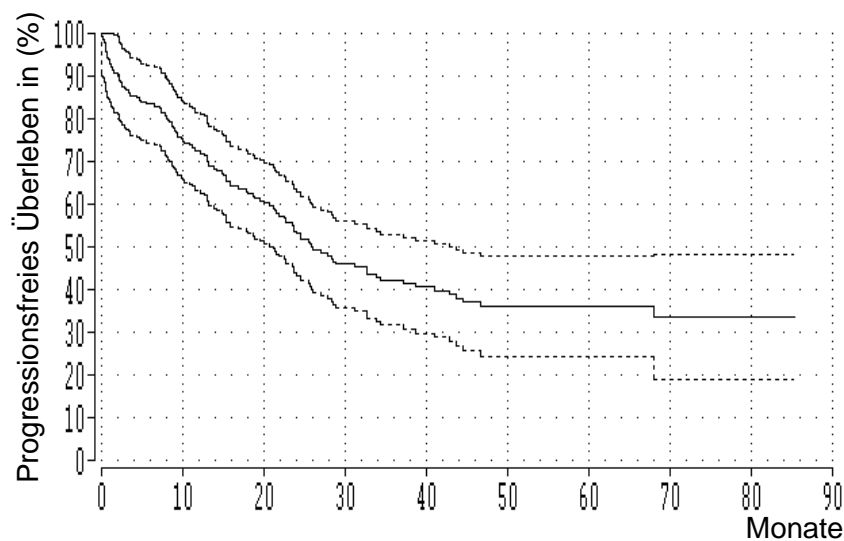


Abb. 6: Progressionsfreies Überleben aller Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV) (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)



### **Untergruppe: Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV), die als First-line-Chemotherapie Platinanaloga/Paclitaxel erhalten haben**

Bei 72 von 225 Patientinnen war bekannt, dass sie eine First-line-Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel erhalten haben (Tab. 14).

#### *Gesamtüberleben*

Bis zum 12.05.2003 sind 27 Patientinnen verstorben. Aus den Daten der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 7, Daten siehe Anhang 7.6, Gruppe 3) ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 50,36 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 47,42 Monaten (95 %-CI 29,95 Monate – nicht bestimmbar)

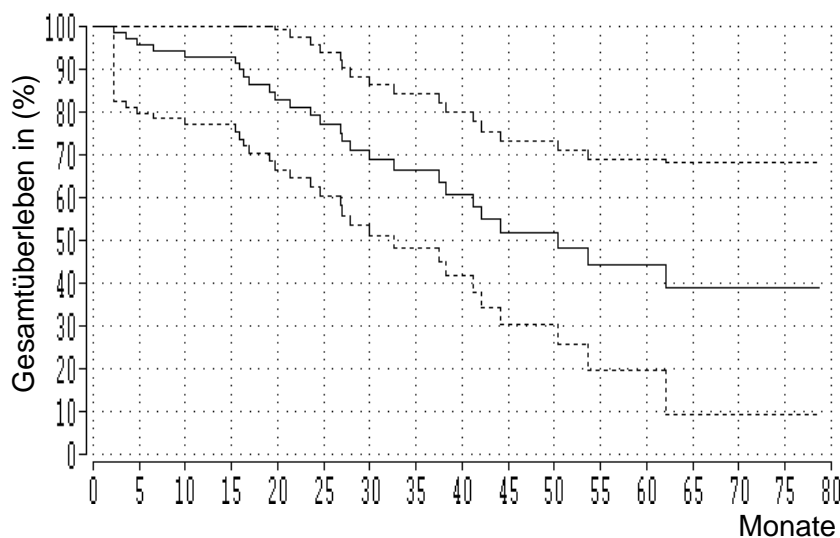


Abb. 7: Gesamtüberleben bei Platinanaloga/Paclitaxel (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)

#### *Progressionsfreies Überleben*

Bei 34 Patientinnen war zum Zeitpunkt der Analyse der Krankheitsverlauf progredient oder sie waren verstorben. Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens ist in Abbildung 8 (Daten siehe Anhang 7.6, Gruppe 4) dargestellt und resultierte in einer mittleren progressionsfreien Überlebenszeit von 43,13 Monaten und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 25,86 Monaten (95 %-CI 21,90 Monate – nicht bestimmbar).

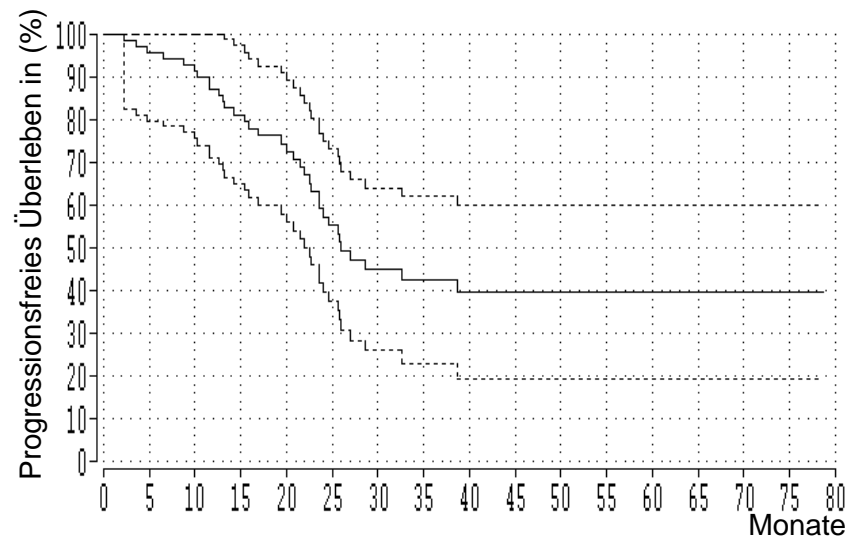


Abb. 8: Progressionsfreies Überleben bei Platinanaloga/Paclitaxel (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)

#### Toxizität

19 Patientinnen konnten hinsichtlich der Toxizitäten ausgewertet werden (Tab. 15). 5 Patientinnen mussten aufgrund von Nebenwirkungen stationär aufgenommen werden, 9 (47,37 %) Patientinnen erhielten G-CSF, 2 Patientinnen erhielten Erythrozytenkonzentrate und 1 Patientin erhielt Erythropoetin.

Tabelle 15: Toxizität bei Patientinnen mit einer Platinanaloga/Paclitaxel-Kombination (n = 19 Patientinnen)

	Alopezie	Leukopenie	Anämie	Neutropenie	Thrombopenie
<b>Grad 1</b>		6 (31,58 %)	5 (26,32 %)		
<b>Grad 2</b>	18 (94,74 %)	3 (15,79 %)	8 (42,11 %)		1 (5,26 %)
<b>Grad 3-4</b>		3 (15,79 %)	4 (21,05 %)	2 (10,53 %)	2 (10,53 %)
<b>Nicht bestimmt oder nicht festgestellt</b>	1	7 (36,84 %)	2 (10,53 %)	17 (89,47 %)	16 (84,21 %)

**Untergruppe: Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV), die als First-line-Chemotherapie keine Platinanaloga/Paclitaxel erhalten haben**

153 Patientinnen haben keine First-line-Chemotherapie oder keine First-line-Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin plus Paclitaxel erhalten oder die gegebene Chemotherapie ist unbekannt. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

*Gesamtüberleben*

Bis zum 12.05.2003 waren 76 Patientinnen verstorben. Aus den Daten der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 9, Daten siehe Anhang 7.6, Gruppe 5) ergaben sich eine mittlere Überlebenszeit von 44,92 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 36,20 Monaten (95 %-CI 23,61 Monate – nicht bestimmbar).

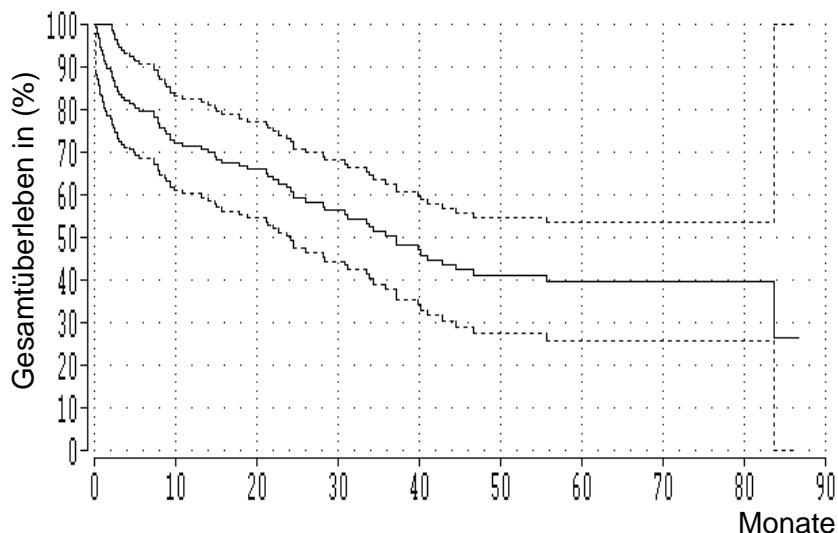


Abb. 9: Gesamtüberleben ohne Platinanaloga/Paclitaxel (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)

*Progressionsfreies Überleben*

Bei 85 Patientinnen war zum Zeitpunkt der Analyse der Krankheitsverlauf progredient oder sie waren verstorben. Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens ist in Abb. 10 (Daten siehe Anhang 7.6, Gruppe 6) dargestellt und resultierte in einer mittleren progressionsfreien Überlebenszeit von 38,63 Monaten und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 24,29 Monaten (95 %-CI 13,15 – 43,66 Monate).

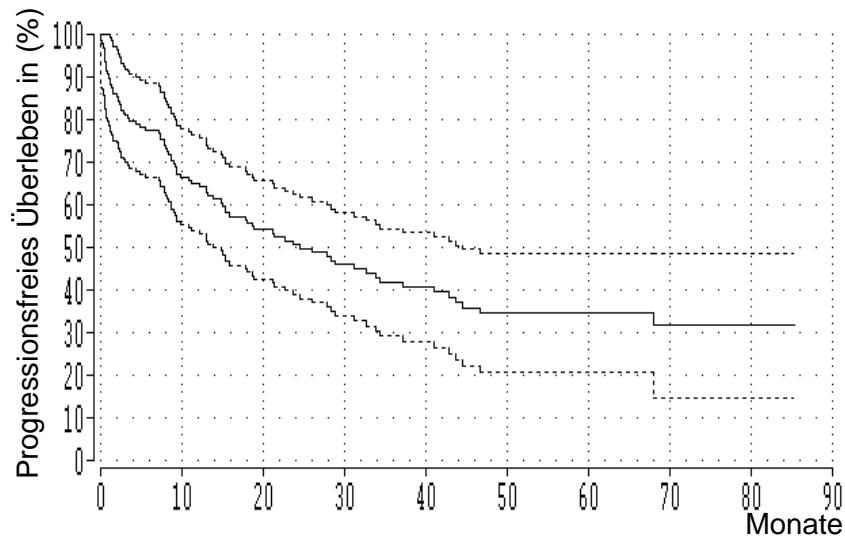
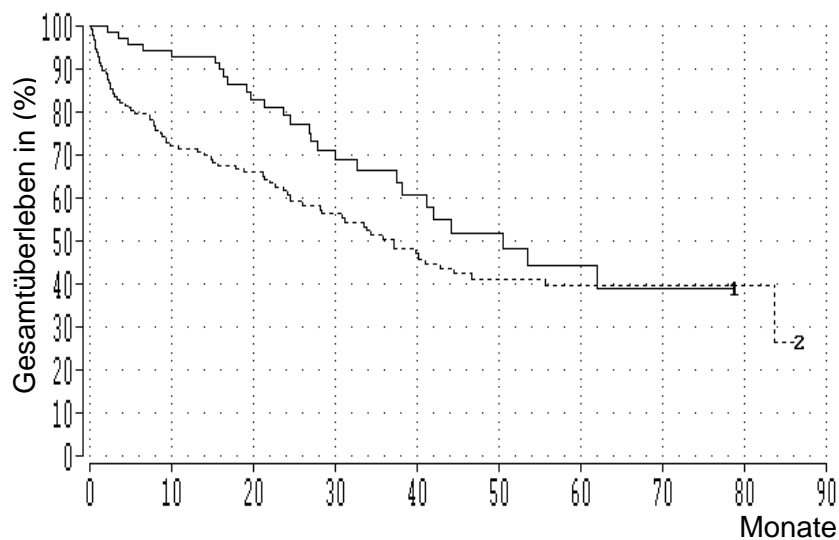


Abb. 10: Progressionsfreies Überleben ohne Platinanaloga/Paclitaxel (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)

Das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen, die kein Platin/Paclitaxel erhalten haben, unterschied sich signifikant von dem medianen Gesamtüberleben der Patientinnen, die Platin/Paclitaxel erhalten haben (36,20 Monate versus 47,42 Monate, Log-Rang-Test:  $p = 0,046$ ) (Abb. 11) .



1= Platinanaloga/Paclitaxel; 2 = keine Platinanaloga/Paclitaxel

Abb. 11: Vergleich der Überlebenskurven Platinanaloga/Paclitaxel versus kein Platinanaloga/Paclitaxel

### Untergruppe: Topotecan

20 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien und haben eine Second-line-Chemotherapie mit Topotecan erhalten.

#### Gesamtüberleben

Bis zum 12.05.2003 waren 10 Patientinnen verstorben. Es ergaben sich aus der Kaplan-Meier-Kurve eine mittlere Überlebenszeit von 33,98 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 17,68 Monaten (95 %-CI 12,00 Monate – nicht bestimmbar) (Abb. 12).

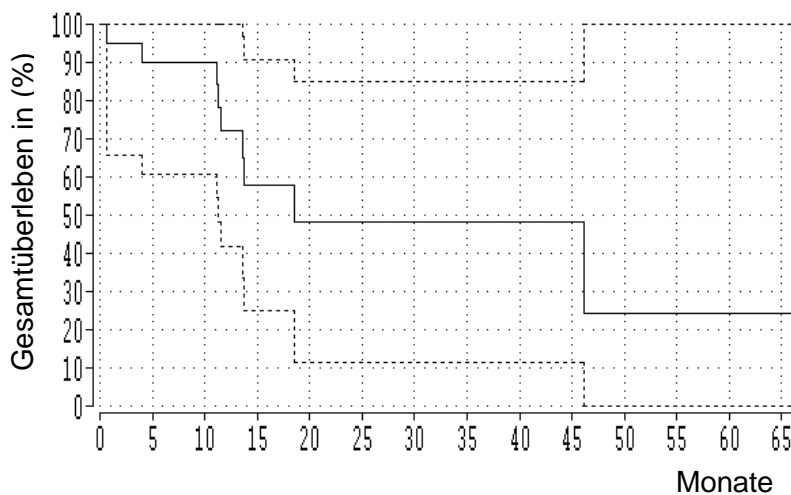


Abb. 12: Gesamtüberleben Topotecan (gestrichelte Linien = 95 %-Konfidenzintervall)

### Untergruppe: liposomales Doxorubicin

4 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien und haben eine Second-line-Chemotherapie mit Topotecan erhalten. Da nur die Überlebensdaten von 4 Patientinnen zur Verfügung standen, wurde eine Auswertung der Überlebensdaten unterlassen.

## 4.2.2 Effektivität und Kosten-Effektivität

Insgesamt 24 Patientinnen hatten eine Second-line-Chemotherapie mit Topotecan oder liposomalem Doxorubicin erhalten. Da die Überlebenswerte von Topotecan (Abb. 14) mit einer hohen Schwankungsbreite verbunden waren und für liposomales Doxorubicin nur 4 Patientinnen auswertbar waren, wurden die Daten der Second-line-Chemotherapie nicht in die weitere Markov-Modellierung aufgenommen.

Für die Modellierung der eigenen klinischen Daten wurde das in Kapitel 3.2.1 beschriebene Markov-Modell ohne Hinzunahme einer Second-line-Chemotherapie

verwendet. Das zugehörige Basis-Markov-Modell ist in Abbildung 13 und das detaillierte Markov-Modell in Abbildung 14 dargestellt.

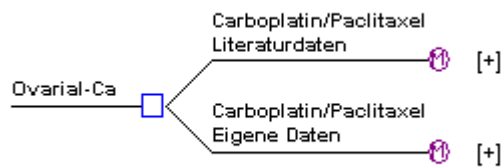


Abb. 13: Basis-Markov-Modell der eigenen klinischen Daten

Aus den Ergebnissen der Überlebens- und Toxizitätsdaten der First-line-Chemotherapie ergaben sich die in Tabelle 16 zusammengefassten medizinischen Parameter des Modells. Alle ermittelten Daten für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der eigenen klinischen Daten gingen in die Analyse ein. Entsprechend der in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Methode zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden für die Variable „pDie\_CarboTax“ die Überlebensraten errechnet. Für die eigenen klinischen Daten wurden die im Anhang 7.6, Gruppe 3, zusammengestellten Werte verwendet.

Tabelle 16: Übergangswahrscheinlichkeiten / medizinische Variablen der eigenen klinischen Daten

Variable	Beschreibung	Wert	Referenz	SA
fProg	Erniedrigte Responsewahrscheinlichkeit bei Therapieabbruch	0,9	a	ja
pAbbruch_CarboTax	Therapieabbruch Carboplatin/Paclitaxel	0	e	ja
pCR_CarboTax	Kompletter Response Carboplatin/Paclitaxel	0,6947	Piccart et al. 2000	ja
pDie_CarboTax	Sterbewahrscheinlichkeit Carboplatin/Paclitaxel	$1 - \exp(-\text{dieCarboTax} [\text{\_stage}] * 1/t)$	e	ja
pNeupogen_CarboTax	Neutropenie mit G-CSF Gabe Carboplatin/Paclitaxel	0,4737	e	ja
pNeuro_CarboTax	Neuropathie Carboplatin/Paclitaxel	0	e	nein
pPFS_CarboTax	Progressionsfreies Überleben Carboplatin/ Paclitaxel	$pPFS1\_CarboTax / (1 - pDie\_CarboTax)$	e	nein
PPFS1_CarboTax	Progressionsfreies Überleben Carboplatin/Paclitaxel	Anhang 7.6	e	nein
pProg_CarboTax	Progression Carboplatin/Paclitaxel	0,0494	Piccart et al. 2000	nein
pResponse_CarboTax	Response Carboplatin/Paclitaxel	0,8333	Piccart et al. 2000	nein

a: Expertenmeinung der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena (UFK)  
e: Eigene klinische Daten der UFK, SA: Sensitivitätsanalyse

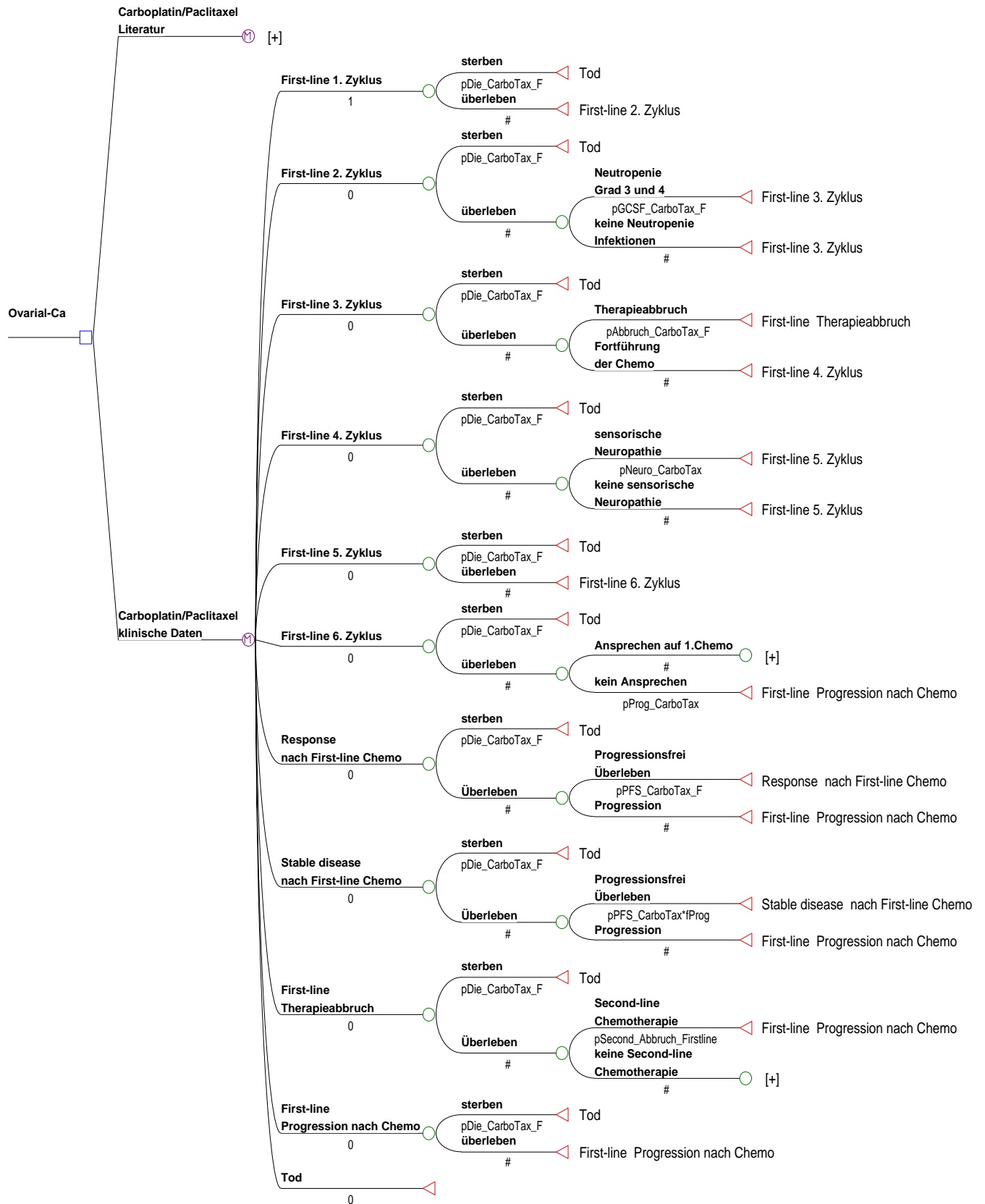


Abb. 14: Ausschnitt des Markov-Modells ([+] = weitere Aufzweigung) der eigenen klinischen Daten

Die Basisfall-Analyse ging von einer Kohorte von Frauen mit Ovarialkarzinom, FIGO I-IV, aus.

In Tabelle 17 sind die Kosten, die gewonnenen Lebensjahre sowie das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis dargestellt. Die Gesamtkosten der Behandlungen der Patientinnen der UFK Jena waren mit insgesamt 25.802,22 € um 1.344,97 € höher als die zu erwartenden Kosten des Literaturarms.

Über den Analysezeitraum von 5 Jahren ergaben sich für den Literaturarm 3,07 gerettete Lebensjahre im Vergleich zu 3,64 geretteten Lebensjahren im Forschungsarm der eigenen klinischen Daten. Im Vergleich mit den Literaturdaten lebten die Patientinnen der UFK Jena damit 0,57 inkrementelle Lebensjahre oder 207,7 inkrementelle Tage länger. Dies resultierte in einem inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 2.363,56 €/LY.

*Tabelle 17: Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten*

Strategie	Gesamt-kosten	Inkrementelle Kosten	YOLS	Inkrementelle YOLS	Kosten/YOLS	IKEV
<b>Carboplatin/Paclitaxel Literaturdaten</b>	24.457,25 €	-	3,07 LY	-	7.974,99 €	-
<b>Carboplatin/Paclitaxel eigene klinische Daten</b>	25.802,22 €	1.344,97 €	3,64 LY	0,57 LY	7.096,73 €	2.363,56 €/LY
IKEV: Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Inkrementelle Kosten / Inkrementelle YOLS) YOLS: „years of life saved“ = gerettete Lebensjahre LY: Lebensjahre						

### 4.2.3 Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen über die unteren und oberen 95 %-Konfidenzintervalle der Variablen „pDie\_CarboTax“ und „pPFS\_CarboTax“ der eigenen klinischen Daten durchgeführt. Hierbei konnten über die Spannweite der 95 %-Konfidenzintervalle 2,22 bis 4,41 gerettete Lebensjahre ermittelt werden. Im Vergleich hierzu ergab die Basisfallanalyse 3,64 gerettete Lebensjahre. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis schwankte zwischen einem negativen Betrag von -457 €/LY und einem positiven Betrag von +894 €/LY. In den Sensitivitätsanalysen blieben somit die qualitativen Aussagen der Basisfallanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens nicht stabil (Tab. 18).



*Tabelle 18: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten*

Variable	Spannweite	Ergebnis
<b>pDie_CarboTax &amp; pPFS_CarboTax</b>	95%-CI Anhang 7.6, Gruppe 3	YOLS = 2,22 bis 4,4125 Inkrementelle YOLS = -0,85 bis 1,35 IKEV = - 457 bis 894 €/LY
CI: Konfidenzintervall IKEV: Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (€/LY) YOLS: „years of life saved“ = gerettete Lebensjahre		

## 5 Diskussion

### 5.1 Markov-Modellierung der Literaturdaten

Ziel dieser systematischen Entscheidungsanalyse war es, die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Paclitaxel und Platinderivaten in der First-line-Chemotherapie und des Einsatzes von Topotecan und liposomalem Doxorubicin in der Second-line-Chemotherapie bei der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms unter Einbeziehung derzeitiger wissenschaftlicher Evidenz sowie klinischer und ökonomischer Daten der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena aus Sicht des Klinikums der FSU Jena als Leistungserbringer zu modellieren.

#### Qualität der eingeschlossenen klinischen Studien

Relevante Literaturquellen wurden durchsucht, um Studien zu finden, die Platinanaloga kombiniert mit Paclitaxel als First-line-Chemotherapie oder liposomales Doxorubicin oder Topotecan als Second-line-Chemotherapie bei der chemotherapeutischen Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms untersucht haben. In der ICON-3-Studie wurde im Gegensatz zu den anderen drei großen randomisierten Studien, der GOG-111-Studie, Intergroup-Studie und GOG-132-Studie mit Cisplatin, das Platinanalogum Carboplatin eingesetzt, um die Effektivität der Kombination Carboplatin/Paclitaxel in der adjuvanten Situation zu prüfen [McGuire et al. 1996, Muggia et al. 2000, Piccart et al. 2000, ICON Collaborateurs 2002]. Zu beachten war, dass die Kontrollgruppen bei den vier Studien nicht nur hinsichtlich des verwendeten Platinanalogums unterschiedlich waren. Die GOG-111-Studie und die Intergroup-Studie verwendeten Cyclophosphamid kombiniert mit Cisplatin als Kontrollgruppe, während die ICON-3-Studie die Auswahl zwischen einer Carboplatin-Monotherapie und einer Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin zuließ. Die GOG-132-Studie dagegen verwendete Paclitaxel und Cisplatin jeweils als Monotherapie in den Kontrollgruppen. Sandercock et al. konnte in seiner retrospektiv durchgeführten statistischen Subgruppenanalyse feststellen, dass der Kontrollarm Cyclophosphamid kombiniert mit Cisplatin der GOG-111-Studie und der Intergroup-Studie den Kontrollarmen der ICON-3-Studie und der GOG-132-Studie unterlegen war [Sandercock et al. 2002]. Zudem wurden im Gegensatz zu den anderen drei Studien, bei denen nur Patientinnen mit einem FIGO-Stadium größer gleich II eingeschlossen wurden, in die ICON-3-Studie auch Ovarialkarzinom-Patientinnen mit frühem Tumorstadium (FIGO-

Stadium I) einbezogen. Da aber nur rund 10 % der Patientinnen in der ICON-3-Studie einem FIGO-Stadium I zugeordnet werden konnten, waren etwa 90% der Patientinnen mit den anderen drei Studien vergleichbar. Hinsichtlich der Prognosefaktoren wurden in der ICON-3-Studie keine signifikanten Unterschiede beim FIGO-Stadium, Größe des Resttumors oder Differenzierungsgrad des Tumors hinsichtlich des Überlebens festgestellt. Die GOG-132-Studie war kritisch zu bewerten, da sie einen Wechsel von einem Kontrollarm zu einer taxanhaltigen Chemotherapie erlaubte, bevor eine objektive Progression eingetreten war. Dies hatte möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse der Studie. Hinsichtlich der klinischen Effektivität stellten zwei der vier Studien einen signifikanten Vorteil der Kombination Cisplatin plus Paclitaxel gegenüber den Kontrollarmen fest [McGuire et al. 1996, Piccart et al. 2000]. Die größte Studie, die ICON-3-Studie, konnte jedoch diesen Vorteil nicht bestätigen. Die Autoren der ICON-3-Studie konnten keine ersichtlichen Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse feststellen. Eine mögliche Begründung könnte die bereits erwähnte eventuell ungleichwertige Kontrollgruppe mit Cyclophosphamid und Cisplatin sein. Die Veröffentlichung der ICON-4-Studie, in der Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv von einer Kombinationstherapie von Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel gegenüber einer konventionellen platinhaltigen Chemotherapie hinsichtlich des Überlebens profitierten, stellt die Ergebnisse der ICON-3-Studie wieder in Frage [ICON 4 et al. 2003].

Die Phase-III-Studie von Gordon et al. war hinsichtlich der Darstellung der klinischen Effektivität weitgehend von guter Qualität [Gordon et al. 2001]. Sie stellte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den wichtigsten klinischen Effektivitätsparametern zwischen liposomalem Doxorubicin und Topotecan fest. Die Unterschiede, die bei den Subgruppenanalysen der platinresistenten und -sensiblen Patientinnen abgeleitet wurden, sind kritisch zu bewerten. Da die Patientinnengruppen in den Subgruppen sehr viel kleiner waren, stieg die Wahrscheinlichkeit, Unterschiede zwischen den Subgruppen festzustellen. Die Bedenken hinsichtlich der statistischen Auswertung konzentrierten sich auf die Intention-to-treat-Analyse und die fehlenden Angaben des 95 %-Konfidenzintervalls beim medianen Überleben und medianen progressionsfreien Überleben. Insgesamt wurden 481 Teilnehmer in die Studie, in die Intention-to-treat-Analyse aber nur 474

Teilnehmer eingeschlossen. Somit handelt es sich nicht um eine echte Intention-to-treat-Analyse.

Auch die Phase-III-Studie von ten Bokkel Huinink et al. war hinsichtlich der Darstellung der klinischen Effektivität weitgehend von guter Qualität. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den wichtigsten Effektivitätsparametern zwischen Topotecan und Paclitaxel festgestellt werden; die Lebensqualität wurde nicht erfasst [ten Bokkel Huinink et al. 1997]. Die Bedenken hinsichtlich der statistischen Auswertung konzentrierten sich auf die Angabe von Hazard-Ratios. Ten Bokkel Huinink und Koautoren beschrieben im Methodenteil ihrer Studie, dass bei den Überlebensdaten Hazard-Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle kalkuliert worden seien. Im Ergebnisteil wurden dann die relativen Risiken angegeben, nicht aber die Hazard-Ratios, die eine akkuratere Bestimmung der Zeiten bis zum Zeitpunkt eines Ereignisses ermöglicht hätten.

### **Effektivität und Kosten-Effektivität der Markov-Modellierung**

Mit steigendem nationalem und internationalem Interesse an den Kosten im Gesundheitswesen müssen klinische Studien Informationen über Kosten, Überleben und Lebensqualität vorhalten [Bennett et al. 1997]. In der vorliegenden Arbeit waren die vier unterschiedlichen Therapiestrategien Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin, Carboplatin gefolgt von Topotecan, Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin, Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan mit unterschiedlichen klinischen Outcomes und Kosten verbunden. Im Vergleich war die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin den anderen drei Therapiestrategien hinsichtlich der Anzahl geretteter Lebensjahre überlegen (2,70 LY versus 2,55 LY, 2,60 LY und 2,64 LY). Bei den Gesamtkosten war die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin 2.212,65 €, die Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan 9.696,73 € und die Therapiestrategie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin 11.436,55 € teurer als die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan. Dies ergab inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (IKEV) von 14.672,75 €/LY, 180.909,14 €/LY und 128.212,44 €/LY. Basierend auf dem Schwellenwert der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von 45.500 €/LY war nur die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin als kosteneffektiv zu bewerten. Da die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin zudem mit der besten klinischen Effektivität mit 2,70 gewonnenen

Lebensjahren verbunden war, musste sie als dominant gegenüber den anderen Therapiestrategien eingestuft werden. Die Unterschiede zwischen den Therapiestrategien hinsichtlich des IKEV wurden noch deutlicher durch die Darstellung der Kosten pro gerettetem Lebenstag. Im Vergleich zur Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan, konnten beispielsweise mit Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan 19,6 Lebenstage hinzugewonnen werden. Jeder zusätzliche Tag war mit Kosten in Höhe von 495,64 € verbunden. Mit Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin dagegen konnten 55,04 Lebenstage mit Kosten in Höhe von 40,20 € pro Tag hinzugewonnen werden.

Die höheren Kosten der beiden Therapiestrategien, die Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel beinhaltet hatten, ließen sich insbesondere auf die zusätzlichen Kosten für Paclitaxel zurückführen. Ein Zyklus einer Chemotherapie mit Carboplatin als Monotherapie kostete 51,70 €, ein Zyklus mit Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel dagegen 1.799,60 €. Hier müssen die Entscheidungsträger in der Klinik entscheiden, ob die zusätzlich gewonnenen Lebenstage mit den entstandenen höheren Kosten den Einsatz von Paclitaxel in der First-line-Chemotherapie rechtfertigen. Schwierig wird die Entscheidung durch die oben beschriebenen gegensätzlichen Ergebnisse der klinischen Studien hinsichtlich der klinischen Effektivität von Paclitaxel in der adjuvanten Situation.

Die vorliegende Analyse wies verschiedene Limitationen auf, indem sich das Markov-Modell auf strukturelle Annahmen und numerische und kalkulierte Modellparameter stützte. So basierten die strukturellen Annahmen für die Gesundheitszustände im Markov-Modell auf einem eingeschränkten Korridor, der weder detailliert die Prognosefaktoren wie genetische Disposition, Alter oder postoperativer Tumorrest und alle möglichen Toxizitäten noch die Lebensqualität, eine chemotherapiebedingte Erschöpfung („Fatigue“) oder die psychische Lage der Patientinnen beurteilte. Für ein Markov-Modell, das diese Faktoren berücksichtigt hätte, waren nur eingeschränkt Übergangswahrscheinlichkeiten aus der Literatur vorhanden. In den oben beschriebenen Phase-III-Studien zum Einsatz von Platinanaloga/Paclitaxel wurden nur in der ICON-3-Studie Subgruppenanalysen für die Prognosefaktoren Alter, FIGO-Stadium, Größe des Resttumors oder Differenzierungsgrad des Tumors und in der Studie von Piccart et al. für die Größe des Resttumors durchgeführt. Die Daten wurden jedoch in dem vorliegenden Markov-Modell nicht verwendet, da Vergleichsdaten aus den anderen Studien fehlten. Im Markov-Modell wurden die

Nebenwirkungen Neuropathie, Anämie, Neutropenie und Hand-Fuß-Syndrom modelliert. Selten auftretende Nebenwirkungen wie beispielsweise neutropenisches Fieber oder echte allergische Reaktionen wurden aufgrund der geringen Inzidenz nicht einbezogen. Zudem wurden eine mögliche Alopezie und deren Kosten nicht berücksichtigt, da die Verordnung der Perücken in den ambulanten Bereich fielen und die psychische Beeinträchtigung eines Haarverlustes nicht fassbar war. Weiterhin wurden nur die Kosten der antiemetischen Prophylaxe, nicht aber die Behandlung möglicher gastrointestinaler Störungen einschließlich Übelkeit und Erbrechen in die Analyse aufgenommen. Die Lebensqualität wurde in den Studien entweder nicht erfasst oder wenn sie erwähnt wurde, wurde nur über die nicht vorhandenen Unterschiede zwischen dem Forschungs- und dem Kontrollarm berichtet. In keiner Studie wurden detaillierte Aussagen zur Lebensqualität in einer Form vorgenommen, die eine Übertragung in definierte Nutzwerte ermöglicht hätten. Geeignete Daten für „Fatigue“ oder die psychische Situation der Patientinnen waren aus der Literatur nicht zu erhalten, so dass diese Parameter nicht im Markov-Modell berücksichtigt wurden.

Gegenüber den Daten für die Second-line-Chemotherapie war für die Modellierung der First-line-Chemotherapie von Vorteil, dass die Daten von vier Phase-III-Studien in der Analyse verwendet werden konnten. Daher mussten nur bei 2 („fProg“ und „pAbbruch\_Second-line“) von 40 medizinischen Parametern Expertenmeinungen als Datengrundlage bei der Basisfallanalyse verwendet werden, da keine entsprechenden Daten aus den klinischen Studien verfügbar waren. Zudem wurden bei den Sensitivitätsanalysen teilweise Expertenmeinungen zum Abschätzen der Spannweiten der Kosten und der klinischen Parameter hinzugezogen. Die Verwendung von Expertenmeinungen könnte jedoch in einer Unter- oder Überschätzung der Schwankungsbreiten resultieren.

Zum anderen muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit eine Dosierung von liposomalem Doxorubicin von 50 mg/m<sup>2</sup> in Anlehnung an die Studie von Gordon et al. verwendet wurde [Gordon et al. 2001], während in der gegenwärtigen Praxis bereits geringere Dosierungen üblich sind, die in der Regel mit einer erniedrigten Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen verbunden sind. Dieser Effekt würde zu einer Reduzierung der Gesamtkosten führen. Welchen Einfluss die geringere Dosierung auf die Effektivität oder das IKEV hat, ist jedoch unbekannt.

Die Kosten-Effektivitäts-Analysen sowohl der Literaturdaten als auch der eigenen klinischen Daten wurden aus Sicht des Klinikums der FSU Jena als Leistungserbringer durchgeführt. Die Kosten-Analysen beruhten auf der Annahme, dass alle Patientinnen in der Frauenklinik des Klinikums der FSU Jena behandelt wurden. Die vorliegende Analyse basiert auf den Kosten des Klinikums der FSU Jena und kann daher nur eingeschränkt auf andere Krankenhäuser oder auf Gesamtdeutschland und das Gesundheitssystem übertragen werden. Obwohl eine Aussage zur Wirtschaftlichkeit in größeren Patientenkollektiven oder auf Populationsebene ein großes Anliegen von pharmakoökonomischen Evaluationen ist, war solch eine Aussage aufgrund der beschriebenen Limitationen hinsichtlich der aufgestellten Gesundheitszustände und Übergangswahrscheinlichkeiten nicht möglich.

Als Kosten-Analyse wurde die Kosten-Effektivitäts-Analyse gewählt. Es wurde der Versuch unternommen, über die üblicherweise in ökonomischen Analysen verwendeten direkten Kosten der Arzneimitteltherapie hinauszugehen, indem indirekte Kosten berücksichtigt wurden. So wurden indirekte Kosten von Kostenträgerrechnungen abgeleitet, die insbesondere die Kosten der medizinischen und nichtmedizinischen Infrastruktur berücksichtigten. Ausgedrückt wurden diese Kosten durch Kostenvariablen, in denen die DRGs N01Z, N60B und R63Z und die Kosten der Nachsorge enthalten waren. Es wurden keine indirekten Kosten wie Transport, Rezept- und Krankenhauszuzahlungen oder intangible Kosten die durch Produktionsverluste, insbesondere durch Arbeitsausfall am Arbeitsplatz entstehen, einbezogen. Eine Analyse aus Sicht der Patientinnen oder der Gesellschaft sollte diese Kosten selbstverständlich enthalten.

Insbesondere für die Patientinnen, deren Krankheitsverlauf progredient ist, gingen die Studien nicht intensiv auf die Lebensqualität der Patientinnen ein, obwohl es sich um eine palliative Situation handelt, in der die Lebenserwartung zeitlich sehr begrenzt ist und die Lebensqualität einen wichtigen Faktor ausmacht. Für die Umsetzung der Studienergebnisse in ökonomische Analysen müssten die Outcome-Parameter in den klinischen Studien so gewählt werden, dass eine Bewertung in Form von Nutzwerten möglich ist. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, Kosten-Nutzwert-Analysen entscheidungsanalytisch zu modellieren, die den Gegebenheiten einer palliativen Situation durch den Einbezug der Lebensqualität gerecht werden würden, indem die Effektivität in qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) und

nicht in gewonnenen Lebensjahren (LY) wie bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse gemessen wird.

Eine weitere Schwierigkeit bestand bei der Übertragung von Daten internationaler Studien in ökonomische Evaluationen darin, einen Ausgleich zwischen den lokal relevanten Daten des Klinikums der FSU Jena und den kompletten Studiendaten zu schaffen. Ein Mittel, dieser Unsicherheit gerecht zu werden und eine Abschätzung des Einflusses differierender Daten zu erhalten, war die Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Hierbei blieben die qualitativen Aussagen der Basisfallanalyse zugunsten der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin weitgehend stabil.

Als letzter Punkt ist zu erwähnen, dass der Rahmen einer Markov-Modellierung den besonderen Vorteil geboten hat, sowohl die Kosten als auch die klinischen Effektivitätsparameter adäquat innerhalb einer ökonomischen Analyse berücksichtigen zu können. Die Ergebnisse konnten in Kosten, geretteten Lebensjahren und inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen dargestellt werden. Gegenüber einem einfachen Entscheidungsbaumverfahren oder einer Markov-Kette war ein weiterer Vorteil der vorliegenden Markov-Modellierung, dass die Daten des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens über die Laufzeit des Markov-Modells als veränderliche Variablen einbezogen werden konnten. Es ergab sich somit ein Markov-Prozess, dessen Darstellung mit einem einfachen Entscheidungsbaumverfahren nicht möglich gewesen wäre.

Nach Kenntnisstand der Autorin sind keine pharmakoökonomischen Studien veröffentlicht worden, welche die in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Therapiestrategien verglichen haben. Somit ist ein Vergleich mit den pharmakoökonomischen Studien, die Paclitaxel, liposomales Doxorubicin oder Topotecan untersucht haben, nur eingeschränkt möglich. Fünf der sechs publizierten ökonomischen Analysen, die Paclitaxel in der adjuvanten Situation untersuchten, verwendeten die Daten der GOG-111-Studie und der Intergroup-Studie. Im Vergleich zu der GOG-111-Studie und der Intergroup-Studie zeigten die Ergebnisse der ICON-3-Studie und der vorliegenden Arbeit in der klinischen Effektivität nur geringe Unterschiede zwischen paclitaxelhaltigen Chemotherapien und nicht-paclitaxelhaltigen Chemotherapien. Wenn diese Ergebnisse als valide eingestuft werden, müssen die oben genannten ökonomischen Analysen, die eine Kosten-Effektivität von Paclitaxel festgestellt haben, in Frage gestellt werden. Als Ergebnis wäre wie in



der vorliegenden Arbeit gezeigt worden ist, Paclitaxel in der First-line-Chemotherapie als nicht kosteneffektiv zu bewerten. Von den zwei identifizierten ökonomischen Analysen, die Topotecan und/oder liposomales Doxorubicin in der Rezidivsituation untersuchten, bezog sich die Kosten-Minimierungs-Analyse von Stinson et al. auf die Daten von Medicare-Patientinnen und die Kosten-Minimierungs-Analyse von Smith et al. auf die Phase-III-Studie von Gordon et al. [Stinson et al. 1999, Smith et al. 2002]. Bei beiden Analysen wurden keine Daten aus der First-line-Chemotherapie mit einbezogen. Da sich sowohl die Daten der Analyse von Smith et al. und der vorliegenden Arbeit auf die Daten der Phase-III-Studie von Gordon et al. bezogen, ist ein Vergleich jedoch eingeschränkt möglich. Da es sich bei der ökonomischen Analyse von Smith et al. um eine Kosten-Minimierungs-Analyse handelt, wurde eine nahezu identische klinische Effektivität von Topotecan und liposomalem Doxorubicin vorausgesetzt und die Gesamtkosten und nicht das bei Kosten-Effektivitäts-Analysen übliche IKEV bestimmt. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit entstanden in der Analyse von Smith et al. geringere Gesamtkosten für liposomales Doxorubicin als für Topotecan (USA: 15.895 \$ versus 28.220 \$). In der vorliegenden Arbeit waren die Therapiestrategien, die liposomales Doxorubicin enthielten, teurer als diejenigen, die Topotecan enthielten. Die Gesamtkosten der Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin betrugen 22.336,57 €, während die Therapiestrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan 20.123,91 € kostete.

## 5.2 Markov-Modellierung der eigenen klinische Daten

### Überleben und Toxizität der Ovarialkarzinom-Patientinnen der UFK Jena

Das mediane Gesamtüberleben und das mediane progressionsfreie Überleben für alle Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO I-IV) betrugen retrospektiv 40,84 Monate und 25,89 Monate. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und die progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrugen retrospektiv 67,15 % und 53,10 %. Im Vergleich hierzu ermittelte der FIGO Annual Report eine höhere 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und eine progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 70,7 % und 68,0 %. Zu beachten ist die geringere Patientenzahl der eigenen klinischen Daten gegenüber dem FIGO-Report (224 versus 3.409 Patientinnen).

Bei Patientinnen, die als First-line-Chemotherapie Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel erhalten haben, wurden ein medianes Gesamtüberleben und ein medianes progressionsfreies Überleben von 47,42 Monaten und 25,86 Monaten ermittelt. Im Gegensatz dazu ermittelte die ICON-3-Studie, als größte der vier Phase-III-Studien, die Paclitaxel kombiniert mit einem Platinanalogum verglichen, 37,6 Monate und 17,1 Monate. Der Anteil der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom war vergleichbar (eigene klinische Daten 12,5% FIGO I-IIa versus ICON-3-Studie 9% FIGO I). Bei Patientinnen hingegen, die als First-line-Chemotherapie kein Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel erhalten haben, wurde ein medianes Gesamtüberleben und ein medianes progressionsfreies Überleben von 36,20 Monaten und 24,29 Monaten ermittelt. Der Unterschied zwischen den Subgruppen war signifikant ( $p=0,046$ ). Demnach profitierten die Patientinnen, die eine Kombinationstherapie bestehend aus Platinanalog/Paclitaxel erhalten haben, von der Standardtherapie. Da an der UFK Jena die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel die Standardtherapie in der adjuvanten Situation ist, waren keine Daten zur First-line-Chemotherapie mit Carboplatin als Monotherapie verfügbar.

Bei einem Vergleich der Überlebensdaten mit Daten von randomisiert kontrollierten Studien ist zu beachten, dass die Daten an der Frauenklinik als retrospektive Totalerhebung ausgewertet wurden. Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens konnten die am Klinikum der FSU erfassten Überlebensdaten durch Daten des klinischen Krebsregisters ergänzt werden. So konnten auch die Todes- und Überlebensdaten der Patientinnen einbezogen werden, deren Daten nicht mehr in der Frauenklinik oder im Giessener Tumordokumentationssystem (GTDS) erfasst

wurden. Dagegen sind die Daten des progressionsfreien Überlebens kritischer zu betrachten, da diese nicht im klinischen Krebsregister erfasst werden. Daten von Patientinnen, die nach der Primärtherapie nicht mehr an der Frauenklinik im Rahmen der Nachsorge oder stationär behandelt wurden, werden zeitverzögert über das GTDS durch Anschreiben der behandelnden und in der Regel niedergelassenen Gynäkologen erfasst. Somit konnten Patientinnen zum Datum der Zensur bereits progredient sein, ohne dass dies im GTDS oder in den Patientinnenakten erfasst wurde.

Weiterhin ist zu bedenken, dass im Vergleich zu anderen Analysen insbesondere bei den Subgruppenanalysen vergleichsweise wenige Patientinnen ausgewertet wurden. Die Überlebensparameter der Subgruppenanalyse waren zudem mit großen Schwankungsbreiten innerhalb der 95 %-Konfidenzintervalle verbunden. So betrug das mediane progressionsfreie Überleben der Patientinnen, die kein Platinanalogum kombiniert mit Paclitaxel erhalten haben 24,29 Monate. Das 95%-Konfidenzintervall schwankte hier zwischen 13,15 und 43,66 Monaten.

Da in die Auswertung der Überlebensdaten der Patientinnen, die als Second-line-Chemotherapie Topotecan erhalten haben, nur 20 Patientinnen eingegangen sind, sind die Überlebensdaten kritisch zu bewerten. Das mediane Überleben dieser Patientinnen betrug 17,68 Monate oder 76,8 Wochen, wobei das 95%-Konfidenzintervall aufgrund der großen Schwankungsbreite nicht bestimmt werden konnte. Im Vergleich hierzu ermittelten die Studien von Gordon et al. und ten Bokkel Huinink et al. ein medianes Überleben für Topotecan von 56,7 Wochen und 61,0 Wochen [Gordon et al. 2001, ten Bokkel Huinink 1997]. Das progressionsfreie Überleben dieser Patientinnen wurde nicht ausgewertet. Zudem wurde eine Auswertung der Überlebensdaten von 4 Patientinnen, die liposomales Doxorubicin erhalten haben, unterlassen.

### **Effektivität und Kosten-Effektivität der Markov-Modellierung**

Die Aussagen und Limitationen des ersten Teils der Diskussion der Markov-Modellierung der Literaturdaten (Kapitel 5.1) hinsichtlich der verwendeten ökonomischen Modellparameter, der Wahl der Perspektive sowie der Vorteile eines Markov-Modells gelten entsprechend.

Wie bereits erwähnt, konnten für den Kontext des Klinikums der FSU Jena nur eingeschränkt detaillierte Daten für das Überleben, das progressionsfreie Überleben

und die Toxizitäten der Chemotherapien Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel, Topotecan und liposomales Doxorubicin ermittelt werden. So konnten die Daten für Topotecan mit nur 20 auswertbaren Patientinnen nicht in die Analyse aufgenommen werden, obwohl Topotecan die Standardtherapie in der Rezidivsituation in der UFK Jena darstellt. Gründe hierfür waren die nicht bestimmbaren Schwankungsbreiten der Überlebensdaten und die geringe Anzahl von Patientinnen.

In der Basisfall-Analyse wurden für den Literaturarm 3,07 gerettete Lebensjahre im Vergleich zu 3,64 geretteten Lebensjahre im Forschungsarm der eigenen klinischen Daten ermittelt. Die Gesamtkosten der Behandlung der Patientinnen der UFK Jena waren mit insgesamt 25.802,22 € um 1.344,97 höher als die Kosten des Literaturarms mit 24.457,25 €. Die höheren Kosten des Forschungsarms hingen im wesentlichen damit zusammen, dass etwa 47 % der Patientinnen versus 5 % im Kontrollarm Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren erhalten haben. Das IKEV ergab eine Summe von 2.363,56 €/LY. Bei der Überprüfung der Daten des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Sensitivitätsanalysen blieben die Aussagen der Basisfallanalyse mit 2,22 bis 4,41 geretteten Lebensjahren nicht stabil. Die große Spannweite bei den geretteten Lebensjahren hing in erster Linie mit den Schwankungsbreiten der 95 %-Konfidenzintervalle zusammen, die in den Sensitivitätsanalysen eingesetzt wurden. Die hohen Schwankungsbreiten der 95 %-Konfidenzintervalle wiederum waren durch die geringe Anzahl von 72 Patientinnen, die Platinanaloga/Paclitaxel erhalten haben, bedingt.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Markov-Modellierung, ein entscheidungsanalytisches Verfahren zur Abbildung komplexer zyklischer Prozesse, eingesetzt. Obwohl im Bereich der Medizinökonomie schon seit einer Dekade verwendet, finden sich aufgrund der aufwendigen Modellierungstiefe bislang nur vereinzelte Studien zu ausgewählten Krankheitsbildern. In dieser Arbeit wurde das Verfahren zum ersten Mal erfolgreich auf die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms angewendet. Dabei wurden Analysen sowohl zur medizinischen als auch zur kostenökonomischen Effektivität der wesentlichen aktuellen Behandlungsstrategien, zu denen zur Zeit noch keine einheitliche Meinung in der wissenschaftlichen Diskussion herrscht, durchgeführt. Die Zusammenführung beider Ergebnisse ermöglichte so spezifische Aussagen zu dem für eine Einschätzung über einen Therapieeinsatz wichtigen Parameter der notwendigen Kosten je gerettetem Lebensjahr.

Konkretes Ziel der Arbeit war es, systematische Entscheidungsanalysen der medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Paclitaxel und Platinderivaten in der First-line-Chemotherapie und des Einsatzes von Topotecan und liposomalem Doxorubicin in der Second-line-Chemotherapie bei der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms zu erstellen. Für diese Analysen wurden aus Sicht des Klinikums der FSU Jena als Leistungserbringer zwei entscheidungsanalytische Markov-Modelle entwickelt, die sich auf unterschiedliche Datensätze gründeten. Im ersten Markov-Modell wurden auf Basis der Literaturdaten ausgewählter Studien, die international akzeptierten Qualitätskriterien genügen mussten, die Therapiestrategien Carboplatin gefolgt von Topotecan, Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin, Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan sowie Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin für die First- und Second-line-Chemotherapie evaluiert. Im zweiten Markov-Modell wurden die Literaturdaten zur First-line-Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel mit eigenen klinischen Daten von 224 Ovarialkarzinom-Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Jena (UFK) verglichen. Die Stabilität der Ergebnisse wurde für beide Modelle in zusätzlichen Sensitivitätsanalysen überprüft.

Die Markov-Modellierung der Literaturdaten ergab, dass die Therapieabfolge Carboplatin gefolgt von liposomalem Doxorubicin mit 2,7 geretteten Lebensjahren und einem inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) von 14.672 €/LY allen anderen Strategien hinsichtlich Effektivität und Kosten überlegen war. Es folgten hinsichtlich Effektivität und Kosten die Strategien Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin, Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan sowie die Basisstrategie Carboplatin gefolgt von Topotecan. In den Sensitivitätsanalysen blieben die qualitativen Aussagen der Basisfallanalyse stabil.

Die Auswertung der eigenen klinischen Daten ergab ein medianes Überleben für alle Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom von 40,8 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 25,9 Monaten. Bei der Subgruppenanalyse ergab sich ein Überlebensvorteil für die Patientinnen, die Cis- oder Carboplatin kombiniert mit Paclitaxel erhalten haben versus den Patientinnen, die diese Kombination nicht erhielten. Das mediane Überleben differierte mit 47,4 Monaten gegenüber 36,2 Monaten signifikant.

Die Markov-Modellierung der eigenen klinischen Daten ergab für die First-line-Chemotherapie mit Platinanaloga/Paclitaxel ein IKEV von 2.363 €/LY gegenüber den Literaturdaten bei 3,6 geretteten Lebensjahren für die Jenenser Patienten und durchschnittlich 3,1 Lebensjahren für die Literaturdaten. Damit schien die Therapie in Jena sowohl medizinisch als auch ökonomisch effektiver als in den Einrichtungen der Studienteilnehmer zu sein. In den Sensitivitätsanalysen über die Vertrauensintervalle der Überlebensdaten blieben die qualitativen Aussagen jedoch nicht stabil.

Das Markov-Verfahren erwies sich als Modellierungsform, mit der sowohl die Kosten als auch die klinischen Effektivitätsparameter angemessen innerhalb einer ökonomischen Analyse berücksichtigt werden konnten. Die Grundannahme einer Behandlung aller Patientinnen durch die UFK Jena begrenzt jedoch in gewissen Masse die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Krankenhäuser oder das Gesundheitssystem insgesamt.

## 7 Anhang

### 7.1. Histologische Klassifikation der Ovarialtumoren

Die WHO-Klassifikation unterscheidet im wesentlichen drei Tumortypen:

- Oberflächenepithel-: Ausgangspunkt: Proliferation des Müllerschen Oberflächenepithels
- Keimstrang-Stroma-: Ausgangspunkt: endokrin differenziertes Gonaden-Mesenchym
- Keimzell-Tumoren: Ausgangspunkt: omnipotente Keimzelle

Die epithelialen Ovarialtumoren werden ferner entsprechend der verschiedenen Differenzierungsrichtungen des Müllerschen Oberflächenepithels (serös, mucinös, endometrioid, hellzellig, transitional) und entsprechend des Proliferationsgrades jeweils in benigne Tumoren, an der Grenze zu maligne stehende Borderline-Tumoren und in maligne Tumoren klassifiziert [aus R. L. Voet, Color Atlas of Obstetric and Gynecologic Pathology, 1997].

#### Pathologisches Stadium

Neben der FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)-Klassifikation findet die TNM (Tumor, Nodes, Metastases)-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Anwendung. Für beide Klassifikationen gilt, dass die definitive Stadienzuordnung nach chirurgischen und pathologischen Befunde erfolgt (Tab. 19).

Tab. 19: TNM- und FIGO-Klassifikation

TNM	FIGO	Befundssituation
<b>T1</b>	<b>I</b>	<b>Tumor begrenzt auf Ovarien</b>
T1a	Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
T1c	Ic	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus</b>
T2a	IIa	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIb	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
<b>T3</b>	<b>III</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen</b>
T3a	IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung $\leq 2$ cm
T3c (N1)	IIIc	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M1</b>	<b>IV</b>	<b>Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)</b>
NX		- regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		- keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen

## 7.2 Parameter der Literaturrecherche

Pubmed 01/1995 bis 06/2003

Suchparameter:

1. ovarian neoplasm
2. chemotherapy
3. paclitaxel und Taxol®
4. docetaxel
5. cyclophosphamid
6. anthracyclin (epirubicin, doxorubicin)
7. topotecan
8. cancer
9. treatment
10. prognostic factor
11. survival
12. response
13. cost effect
14. cost benefit
15. cost utility
16. pharmacoeconomic



### **7.3. Auswahl der Studienliteratur; modifiziert nach Guyatt und Koautoren [Guyatt et al. 1994]**

1. War die Zuordnung der Patientinnen zu den Behandlungs- und Kontrollarmen randomisiert und wurde die Randomisierung von einer unabhängigen Zuweisungszentrale vorgenommen?
2. Waren die Patientinnengruppen vergleichbar (Tabelle 1: Behandlungsfreies Intervall, Tumorrest, Anzahl vorausgegangener Chemotherapien, Alter, Histologie, Gesundheitsstatus) ?
3. Wurden die Ausschlusskriterien dargestellt ?
4. Wurden alle Patientinnen in die Auswertung einbezogen (Verlust an Follow-up < 20%)?
5. Wurden die Patientinnen in den Gruppen ausgewertet, in die sie randomisiert wurden (Intention to treat Analyse) ?
6. Wurden die Patientinnen, abgesehen von der Studienmedikation, ähnlich behandelt ?
7. Wie groß war der Behandlungseffekt [absolute Risikoreduktion (ARR), relatives Risiko (RR) und/oder relative Risikoreduktion (RRR)]?
8. Wie präzise war die Bestimmung des Behandlungseffekts (95%-Konfidenzintervall für ARR,RR oder RRR, bei positivem Resultat: minimaler Behandlungseffekt am unteren Ende des 95%-Konfidenzintervall klinisch signifikant, bei negativem Resultat: klinisch wichtiger Effekt am oberen Ende des 95%-Konfidenzintervalls = Studie evtl. ohne genügend statistische Power?
9. Können die Resultate der Studie in der Praxis angewendet werden (Unterschiede Patientinnen und der Studiengruppe, Subgruppenanalyse)
10. Sind alle klinisch wichtigen Outcomes beschrieben (Ansprechrate, Progressionsfreies Überleben, medianes Überleben, Lebensqualität, Fatigue ?
11. Löhnen sich die evtl. Behandlungsvorteile bei potentiellen Schäden und Kosten (number needed to treat (NNT), number needed to harm (NNH), Festlegen der potentiellen Schäden und eines akzeptablen Trade-offs für die Kosten) ?
12. Wird die Fragestellung der Studie im Artikel beantwortet ?

Tabelle 20: Qualität der eingeschlossenen Studien zur klinischen Effektivität

Studien / Fragen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>First-line-Chemotherapie: Paclitaxel/Platinanaloga</b>												
ICON 3 et al. 2002	ja	ja	teilweise	ja	ja	nein	nicht signifikant	präzise	ja	teilweise	nein	ja
Muggia et al. 2000	ja	ja	ja	ja	ja	unbekannt	nicht signifikant	präzise	ja	teilweise	nein	ja
Piccart et al. 2000	ja	ja	ja	ja	ja	unbekannt	signifikant	präzise	ja	teilweise	ja	ja
McGuire et al. 1996	ja	ja	ja	ja	ja	unbekannt	signifikant	präzise	ja	teilweise	ja	ja
<b>Second-line-Chemotherapie : Liposomales Doxorubicin &amp; Topotecan</b>												
Ten Bokkel Huinink et al. 1997	ja	ja	ja	ja	ja	teilweise	-	präzise	ja	ja	ja	ja
Gordon et al. 2000	nein	-	ja	ja	teilweise	teilweise	-	präzise	ja	teilweise	ja	ja
Gordon et al. 2001	teilweise	ja	ja	ja	nein	teilweise	-	präzise	ja	ja	ja	ja

## 7.4 Markov-Spuren der Literaturdaten (Ausschnitte)

Tabelle 21: Gesundheitszustände (Markov-Modell der Literaturdaten)

Gesundheitszustände		
S1 = First-line 1. Zyklus	S9 = First-line Therapieabbruch	S16 = Second-line / 5. Zyklus
S2 = First-line 2. Zyklus	S10 = First-line Progression nach Chemotherapie	S17 = Second-line / 6. Zyklus
S3 = First-line 3. Zyklus	S11 = Second-line Chemotherapie	S18 = Response nach Second-line Chemotherapie
S4 = First-line 4. Zyklus	S12 = Second-line / 1. Zyklus	S19 = Stable disease nach Second-line-Chemotherapie
S5 = First-line 5. Zyklus	S13 = Second-line / 2. Zyklus	S20 = Second-line Therapieabbruch
S6 = First-line 6. Zyklus	S14 = Second-line / 3. Zyklus	S21 = Second-line Progression nach Chemotherapie
S7 = Response nach First-line Chemotherapie	S15 = Second-line / 4. Zyklus	S22 = Tod
S8 = Stable disease nach First-line-Chemotherapie		

Tabelle 22: Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von liposomalem Doxorubicin (Markov-Zykluslänge = 3 Wochen)

Zy- klus	Kosten/ Zyklus	YOLS/ Zyklus	Kosten gesamt	YOLS gesamt	%(S1)	%(S2)	%(S3)	%(S4)	%(S5)	%(S6)	%(S7)	%(S8)	%(S9)	%(S10)	%(S11)	%(S12)	%(S13)	%(S14)	%(S15)	%(S16)	%(S17)	%(S18)	%(S19)	%(S20)	%(S21)	%(S22)	
0	14.051,41 €	0,0575	14.051,41 €	0,0575	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
1	2.002,23 €	0,0574	16.053,64 €	0,1150	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
2	1.922,42 €	0,0573	17.976,07 €	0,1722	0,0000	0,0000	0,9988	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0012	
3	1.757,98 €	0,0570	19.734,05 €	0,2293	0,0000	0,0000	0,0000	0,9147	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0817	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0036	
4	1.761,15 €	0,0567	21.495,20 €	0,2860	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9114	0,0000	0,0000	0,0522	0,0000	0,0088	0,0204	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0072	
5	1.903,69 €	0,0564	23.398,89 €	0,3424	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9070	0,0000	0,0457	0,0000	0,0063	0,0088	0,0203	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0120	
6	147,46 €	0,0559	23.546,36 €	0,3982	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7142	0,1829	0,0000	0,0500	0,0062	0,0087	0,0196	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0185	
7	138,26 €	0,0553	23.684,61 €	0,4536	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6946	0,1601	0,0000	0,0359	0,0496	0,0062	0,0084	0,0189	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0263	
8	247,38 €	0,0547	23.931,99 €	0,5083	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6756	0,1401	0,0000	0,0318	0,0356	0,0492	0,0060	0,0081	0,0148	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0034	0,0000	0,0353	
9	315,53 €	0,0540	24.247,52 €	0,5623	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6571	0,1227	0,0000	0,0282	0,0315	0,0353	0,0475	0,0058	0,0064	0,0143	0,0000	0,0000	0,0015	0,0015	0,0018	0,0466	
10	339,78 €	0,0532	24.587,30 €	0,6155	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6391	0,1074	0,0000	0,0249	0,0279	0,0312	0,0341	0,0459	0,0045	0,0062	0,0138	0,0000	0,0019	0,0010	0,0027	0,0595	
11	364,59 €	0,0523	24.951,89 €	0,6678	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6215	0,0940	0,0000	0,0229	0,0246	0,0276	0,0301	0,0329	0,0360	0,0044	0,0060	0,0026	0,0063	0,0083	0,0099	0,0730	
12	382,37 €	0,0515	25.334,26 €	0,7193	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6068	0,0823	0,0000	0,0210	0,0226	0,0244	0,0266	0,0291	0,0258	0,0348	0,0042	0,0011	0,0106	0,0059	0,0180	0,0868	
13	331,01 €	0,0506	25.665,27 €	0,7699	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5912	0,0720	0,0000	0,0195	0,0208	0,0224	0,0235	0,0257	0,0228	0,0250	0,0336	0,0008	0,0123	0,0053	0,0243	0,1008	
14	300,94 €	0,0497	25.966,21 €	0,8196	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5757	0,0630	0,0000	0,0180	0,0192	0,0206	0,0216	0,0227	0,0202	0,0221	0,0241	0,0064	0,0226	0,0046	0,0440	0,1151	
15	274,85 €	0,0488	26.241,06 €	0,8684	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5655	0,0552	0,0000	0,0168	0,0178	0,0190	0,0199	0,0209	0,0178	0,0195	0,0213	0,0046	0,0275	0,0041	0,0606	0,1295	
16	253,14 €	0,0479	26.494,21 €	0,9163	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5541	0,0483	0,0000	0,0157	0,0166	0,0176	0,0184	0,0192	0,0164	0,0172	0,0188	0,0041	0,0302	0,0038	0,0758	0,1439	
17	234,92 €	0,0470	26.729,13 €	0,9633	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5424	0,0423	0,0000	0,0147	0,0155	0,0164	0,0170	0,0178	0,0151	0,0158	0,0167	0,0036	0,0315	0,0035	0,0895	0,1583	
18	218,69 €	0,0461	26.947,81 €	1,0095	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5307	0,0370	0,0000	0,0138	0,0146	0,0154	0,0158	0,0165	0,0140	0,0146	0,0153	0,0032	0,0316	0,0032	0,1018	0,1727	
19	204,20 €	0,0453	27.152,01 €	1,0547	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5190	0,0324	0,0000	0,0130	0,0137	0,0144	0,0148	0,0153	0,0129	0,0135	0,0141	0,0029	0,0312	0,0030	0,1129	0,1870	
20	191,19 €	0,0444	27.343,20 €	1,0991	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5073	0,0284	0,0000	0,0123	0,0129	0,0135	0,0139	0,0143	0,0120	0,0125	0,0130	0,0027	0,0304	0,0028	0,1229	0,2012	
(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	
86	20,79 €	0,0099	31.560,47 €	2,6392	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0971	0,0000	0,0000	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0014	0,0013	0,0013	0,0003	0,0030	0,0003	0,0875	0,7994	
%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre																											

%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre

Tabelle 23: Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Topotecan (Markov-Zykluslänge = 3 Wochen)

Zyklus	Kosten/ Zyklus	YOLS/ Zyklus	Kosten gesamt	YOLS gesamt	%(S1)	%(S2)	%(S3)	%(S4)	%(S5)	%(S6)	%(S7)	%(S8)	%(S9)	%(S10)	%(S11)	%(S12)	%(S13)	%(S14)	%(S15)	%(S16)	%(S17)	%(S18)	%(S19)	%(S20)	%(S21)	%(S22)
0	14.051,41 €	0,0575	14.051,41 €	0,0575	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1	2.002,23 €	0,0574	16.053,64 €	0,1150	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
2	1.922,42 €	0,0573	17.976,07 €	0,1722	0,0000	0,0000	0,9988	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0012
3	1.757,98 €	0,0570	19.734,05 €	0,2293	0,0000	0,0000	0,0000	0,9147	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0817	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0036
4	1.761,15 €	0,0567	21.495,20 €	0,2860	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9114	0,0000	0,0000	0,0522	0,0000	0,0088	0,0204	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0072
5	1.890,41 €	0,0564	23.385,61 €	0,3424	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9070	0,0000	0,0457	0,0000	0,0063	0,0088	0,0203	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0120
6	128,80 €	0,0559	23.514,41 €	0,3982	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7142	0,1829	0,0000	0,0500	0,0062	0,0087	0,0195	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0185
7	109,52 €	0,0553	23.623,93 €	0,4536	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6946	0,1601	0,0000	0,0359	0,0496	0,0062	0,0084	0,0188	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0264
8	187,35 €	0,0547	23.811,28 €	0,5083	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6756	0,1401	0,0000	0,0318	0,0356	0,0492	0,0060	0,0081	0,0148	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0034	0,0000	0,0355
9	234,27 €	0,0540	24.045,55 €	0,5623	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6571	0,1227	0,0000	0,0282	0,0315	0,0353	0,0474	0,0057	0,0064	0,0142	0,0000	0,0000	0,0017	0,0015	0,0016	0,0469
10	259,29 €	0,0532	24.304,84 €	0,6155	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6391	0,1074	0,0000	0,0249	0,0279	0,0312	0,0340	0,0457	0,0045	0,0061	0,0137	0,0000	0,0021	0,0010	0,0025	0,0600
11	259,73 €	0,0523	24.564,57 €	0,6677	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6215	0,0940	0,0000	0,0229	0,0246	0,0276	0,0301	0,0328	0,0358	0,0043	0,0059	0,0023	0,0075	0,0082	0,0089	0,0737
12	263,73 €	0,0514	24.828,30 €	0,7191	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6065	0,0823	0,0000	0,0210	0,0226	0,0244	0,0266	0,0290	0,0257	0,0345	0,0042	0,0010	0,0124	0,0059	0,0162	0,0878
13	273,43 €	0,0505	25.101,73 €	0,7697	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5907	0,0720	0,0000	0,0195	0,0208	0,0224	0,0235	0,0256	0,0227	0,0248	0,0333	0,0007	0,0144	0,0052	0,0223	0,1022
14	241,71 €	0,0496	25.343,44 €	0,8193	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5752	0,0630	0,0000	0,0180	0,0192	0,0206	0,0216	0,0226	0,0201	0,0219	0,0239	0,0055	0,0271	0,0046	0,0400	0,1168
15	221,18 €	0,0487	25.564,62 €	0,8679	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5642	0,0552	0,0000	0,0167	0,0178	0,0190	0,0198	0,0208	0,0177	0,0194	0,0211	0,0039	0,0332	0,0041	0,0555	0,1315
16	203,66 €	0,0478	25.768,27 €	0,9157	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5522	0,0483	0,0000	0,0157	0,0166	0,0176	0,0184	0,0191	0,0163	0,0171	0,0187	0,0035	0,0367	0,0038	0,0699	0,1463
17	188,50 €	0,0469	25.956,77 €	0,9626	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5402	0,0423	0,0000	0,0147	0,0155	0,0164	0,0170	0,0177	0,0150	0,0157	0,0165	0,0031	0,0383	0,0035	0,0832	0,1611
18	175,69 €	0,0460	26.132,46 €	1,0086	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5281	0,0370	0,0000	0,0138	0,0145	0,0153	0,0158	0,0164	0,0139	0,0145	0,0151	0,0027	0,0387	0,0032	0,0953	0,1758
19	164,17 €	0,0451	26.296,62 €	1,0536	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5160	0,0324	0,0000	0,0130	0,0136	0,0144	0,0148	0,0152	0,0128	0,0134	0,0139	0,0025	0,0383	0,0030	0,1062	0,1905
20	153,77 €	0,0442	26.450,40 €	1,0978	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5041	0,0284	0,0000	0,0123	0,0129	0,0135	0,0139	0,0142	0,0119	0,0124	0,0129	0,0023	0,0374	0,0027	0,1161	0,2052
(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)
86	16,54 €	0,0094	29.820,64 €	2,6032	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0942	0,0000	0,0000	0,0016	0,0016	0,0017	0,0016	0,0016	0,0013	0,0013	0,0013	0,0002	0,0036	0,0003	0,0801	0,8095

%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre

Tabelle 24: Markov-Spur Carboplatin-Monotherapie gefolgt von liposomalem Doxorubicin (Markov-Zykluslänge = 3 Wochen)

Zy- klus	Kosten/ Zyklus	YOLS/ Zyklus	Kosten gesamt	YOLS gesamt	%(S1)	%(S2)	%(S3)	%(S4)	%(S5)	%(S6)	%(S7)	%(S8)	%(S9)	%(S10)	%(S11)	%(S12)	%(S13)	%(S14)	%(S15)	%(S16)	%(S17)	%(S18)	%(S19)	%(S20)	%(S21)	%(S22)
0	12.303,46 €	0,0575	12.303,46 €	0,0575	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1	257,39 €	0,0574	12.560,85 €	0,1150	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
2	182,83 €	0,0573	12.743,68 €	0,1723	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
3	168,03 €	0,0572	12.911,71 €	0,2295	0,0000	0,0000	0,0000	0,9180	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0820	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
4	180,37 €	0,0571	13.092,08 €	0,2867	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9180	0,0000	0,0000	0,0526	0,0000	0,0089	0,0205	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	322,59 €	0,0570	13.414,67 €	0,3437	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9180	0,0000	0,0460	0,0000	0,0067	0,0089	0,0205	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
6	150,26 €	0,0569	13.564,94 €	0,4006	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7377	0,1751	0,0000	0,0512	0,0067	0,0089	0,0198	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0007
7	151,83 €	0,0567	13.716,76 €	0,4574	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7161	0,1529	0,0000	0,0438	0,0512	0,0067	0,0086	0,0191	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0017
8	266,67 €	0,0566	13.983,43 €	0,5140	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6950	0,1336	0,0000	0,0404	0,0438	0,0512	0,0064	0,0083	0,0150	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0035	0,0000	0,0029
9	356,75 €	0,0563	14.340,18 €	0,5703	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6746	0,1167	0,0000	0,0373	0,0404	0,0438	0,0494	0,0062	0,0065	0,0145	0,0000	0,0000	0,0016	0,0015	0,0018	0,0057
10	389,50 €	0,0555	14.729,68 €	0,6257	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6547	0,1019	0,0000	0,0261	0,0369	0,0400	0,0423	0,0477	0,0049	0,0063	0,0140	0,0000	0,0019	0,0011	0,0028	0,0194
11	433,21 €	0,0545	15.162,89 €	0,6803	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6355	0,0890	0,0000	0,0240	0,0258	0,0365	0,0386	0,0409	0,0375	0,0047	0,0061	0,0027	0,0064	0,0086	0,0101	0,0337
12	447,21 €	0,0536	15.610,09 €	0,7339	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6191	0,0778	0,0000	0,0221	0,0237	0,0255	0,0353	0,0373	0,0321	0,0362	0,0046	0,0012	0,0108	0,0074	0,0184	0,0486
13	389,35 €	0,0527	15.999,45 €	0,7866	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6020	0,0680	0,0000	0,0205	0,0219	0,0235	0,0246	0,0341	0,0293	0,0310	0,0350	0,0009	0,0133	0,0067	0,0256	0,0637
14	343,10 €	0,0517	16.342,55 €	0,8383	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5850	0,0594	0,0000	0,0191	0,0203	0,0217	0,0227	0,0238	0,0268	0,0283	0,0300	0,0066	0,0244	0,0062	0,0469	0,0790
15	302,90 €	0,0508	16.645,45 €	0,8890	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5737	0,0519	0,0000	0,0178	0,0189	0,0201	0,0209	0,0219	0,0187	0,0259	0,0273	0,0057	0,0314	0,0043	0,0672	0,0945
16	268,09 €	0,0498	16.913,54 €	0,9389	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5618	0,0453	0,0000	0,0167	0,0176	0,0187	0,0194	0,0202	0,0172	0,0181	0,0250	0,0052	0,0353	0,0040	0,0859	0,1099
17	249,25 €	0,0489	17.162,80 €	0,9877	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5498	0,0396	0,0000	0,0157	0,0165	0,0174	0,0180	0,0187	0,0159	0,0166	0,0174	0,0047	0,0375	0,0037	0,1032	0,1253
18	232,34 €	0,0479	17.395,14 €	1,0357	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5378	0,0346	0,0000	0,0148	0,0155	0,0163	0,0168	0,0174	0,0147	0,0153	0,0160	0,0033	0,0367	0,0034	0,1166	0,1407
19	217,41 €	0,0470	17.612,54 €	1,0826	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5249	0,0302	0,0000	0,0140	0,0147	0,0154	0,0158	0,0162	0,0137	0,0142	0,0148	0,0031	0,0356	0,0031	0,1286	0,1559
20	204,02 €	0,0461	17.816,56 €	1,1287	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5122	0,0264	0,0000	0,0133	0,0139	0,0145	0,0148	0,0152	0,0127	0,0132	0,0137	0,0028	0,0341	0,0029	0,1392	0,1711
(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)
86	21,10 €	0,0098	22.336,57 €	2,7008	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0874	0,0000	0,0000	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0014	0,0014	0,0014	0,0003	0,0031	0,0003	0,0942	0,8021

%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre

Tabelle 25: Markov-Spur Carboplatin-Monotherapie gefolgt von Topotecan (Markov-Zykluslänge = 3 Wochen)

Zy- klus	Kosten/ Zyklus	YOLS/ Zyklus	Kosten gesamt	YOLS gesamt	%(S1)	%(S2)	%(S3)	%(S4)	%(S5)	%(S6)	%(S7)	%(S8)	%(S9)	%(S10)	%(S11)	%(S12)	%(S13)	%(S14)	%(S15)	%(S16)	%(S17)	%(S18)	%(S19)	%(S20)	%(S21)	%(S22)	
0	12.303,46 €	0,0575	12.303,46 €	0,0575	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
1	257,39 €	0,0574	12.560,85 €	0,1150	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
2	182,83 €	0,0573	12.743,68 €	0,1723	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
3	168,03 €	0,0572	12.911,71 €	0,2295	0,0000	0,0000	0,0000	0,9180	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0820	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
4	180,37 €	0,0571	13.092,08 €	0,2867	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9180	0,0000	0,0000	0,0526	0,0000	0,0089	0,0205	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
5	309,15 €	0,0570	13.401,23 €	0,3437	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9180	0,0000	0,0460	0,0000	0,0067	0,0089	0,0205	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
6	131,34 €	0,0569	13.532,57 €	0,4006	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7377	0,1751	0,0000	0,0512	0,0067	0,0089	0,0198	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0007	
7	122,44 €	0,0567	13.655,01 €	0,4574	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7161	0,1529	0,0000	0,0438	0,0512	0,0067	0,0086	0,0191	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	
8	202,39 €	0,0566	13.857,40 €	0,5139	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6950	0,1336	0,0000	0,0404	0,0438	0,0512	0,0064	0,0083	0,0149	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0034	0,0000	0,0030	
9	266,99 €	0,0562	14.124,39 €	0,5701	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6746	0,1167	0,0000	0,0373	0,0404	0,0438	0,0493	0,0062	0,0065	0,0144	0,0000	0,0000	0,0020	0,0015	0,0013	0,0060	
10	295,13 €	0,0553	14.419,52 €	0,6254	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6547	0,1019	0,0000	0,0261	0,0369	0,0400	0,0423	0,0475	0,0049	0,0062	0,0139	0,0000	0,0025	0,0011	0,0021	0,0199	
11	301,52 €	0,0540	14.721,05 €	0,6795	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6355	0,0890	0,0000	0,0240	0,0258	0,0365	0,0385	0,0407	0,0373	0,0047	0,0060	0,0023	0,0081	0,0086	0,0086	0,0345	
12	301,81 €	0,0528	15.022,86 €	0,7322	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6168	0,0778	0,0000	0,0221	0,0237	0,0255	0,0352	0,0371	0,0319	0,0359	0,0045	0,0030	0,0139	0,0073	0,0154	0,0497	
13	306,94 €	0,0516	15.329,80 €	0,7838	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5987	0,0680	0,0000	0,0205	0,0219	0,0235	0,0246	0,0339	0,0291	0,0308	0,0346	0,0034	0,0172	0,0067	0,0220	0,0653	
14	272,82 €	0,0499	15.602,62 €	0,8337	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5811	0,0594	0,0000	0,0190	0,0203	0,0217	0,0226	0,0237	0,0266	0,0281	0,0297	0,0087	0,0312	0,0061	0,0410	0,0811	
15	246,19 €	0,0484	15.848,81 €	0,8821	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5640	0,0519	0,0000	0,0177	0,0188	0,0200	0,0209	0,0218	0,0186	0,0256	0,0270	0,0126	0,0400	0,0043	0,0599	0,0970	
16	221,83 €	0,0471	16.070,64 €	0,9292	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5474	0,0453	0,0000	0,0165	0,0175	0,0186	0,0193	0,0201	0,0171	0,0179	0,0247	0,0156	0,0449	0,0039	0,0781	0,1131	
17	199,06 €	0,0460	16.269,70 €	0,9752	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5313	0,0396	0,0000	0,0154	0,0163	0,0173	0,0179	0,0186	0,0158	0,0165	0,0173	0,0178	0,0478	0,0036	0,0956	0,1292	
18	185,69 €	0,0450	16.455,39 €	1,0202	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5157	0,0346	0,0000	0,0145	0,0153	0,0162	0,0167	0,0173	0,0146	0,0152	0,0159	0,0186	0,0469	0,0034	0,1100	0,1453	
19	173,54 €	0,0441	16.628,92 €	1,0644	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5005	0,0302	0,0000	0,0136	0,0143	0,0151	0,0156	0,0161	0,0136	0,0141	0,0147	0,0191	0,0456	0,0031	0,1231	0,1615	
20	162,48 €	0,0433	16.791,40 €	1,1077	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4858	0,0264	0,0000	0,0128	0,0135	0,0142	0,0146	0,0150	0,0126	0,0131	0,0136	0,0193	0,0439	0,0029	0,1350	0,1776	
(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)
86	13,76 €	0,0083	20.123,91 €	2,5503	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0678	0,0000	0,0000	0,0013	0,0013	0,0014	0,0013	0,0013	0,0011	0,0011	0,0011	0,0021	0,0032	0,0003	0,0884	0,8285	
%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre																											

%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre

*Tabelle 26: Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel (Literaturarm) (Markov-Zykluslänge = 3 Wochen)*

*Tabelle 26: Markov-Spur Carboplatin/Paclitaxel (Literaturarm) (Markov-Zykluslänge = 3 Wochen)*

Zyklus	Kosten/Zyklus	YOLS/Zyklus	Kosten gesamt	YOLS gesamt	%(S1)	%(S2)	%(S3)	%(S4)	%(S5)	%(S6)	%(S7)	%(S8)	%(S9)	%(S10)	%(S11)
0	14.051,41 €	0,0575	14.051,41 €	0,0575	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1	2.002,23 €	0,0574	16.053,64 €	0,1150	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
2	1.922,35 €	0,0573	17.975,99 €	0,1722	0,0000	0,0000	0,9988	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0012
3	1.770,58 €	0,0570	19.746,57 €	0,2293	0,0000	0,0000	0,0000	0,9146	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0817	0,0000	0,0037
4	1.757,28 €	0,0567	21.503,85 €	0,2860	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9112	0,0000	0,0000	0,0522	0,0000	0,0292	0,0074
5	1.915,22 €	0,0563	23.419,07 €	0,3423	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9067	0,0000	0,0457	0,0000	0,0353	0,0124
6	57,55 €	0,0559	23.476,62 €	0,3982	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7137	0,1828	0,0000	0,0850	0,0185
7	51,52 €	0,0554	23.528,13 €	0,4536	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6942	0,1600	0,0000	0,1200	0,0258
8	46,12 €	0,0548	23.574,25 €	0,5084	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6752	0,1401	0,0000	0,1505	0,0343
9	41,67 €	0,0542	23.615,92 €	0,5625	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6567	0,1226	0,0000	0,1769	0,0439
10	38,57 €	0,0535	23.654,49 €	0,6160	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6387	0,1073	0,0000	0,1998	0,0542
11	35,80 €	0,0528	23.690,28 €	0,6688	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6212	0,0939	0,0000	0,2204	0,0645
12	33,32 €	0,0521	23.723,60 €	0,7210	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6042	0,0822	0,0000	0,2389	0,0748
13	31,10 €	0,0515	23.754,71 €	0,7724	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5876	0,0720	0,0000	0,2555	0,0850
14	29,11 €	0,0508	23.783,82 €	0,8233	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5715	0,0630	0,0000	0,2704	0,0951
15	27,32 €	0,0502	23.811,14 €	0,8734	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5558	0,0552	0,0000	0,2838	0,1052
16	25,70 €	0,0495	23.836,84 €	0,9229	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5406	0,0483	0,0000	0,2959	0,1153
17	24,25 €	0,0489	23.861,09 €	0,9718	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5258	0,0423	0,0000	0,3067	0,1253
18	22,84 €	0,0482	23.883,92 €	1,0200	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5114	0,0370	0,0000	0,3164	0,1352
19	21,50 €	0,0476	23.905,42 €	1,0676	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4974	0,0324	0,0000	0,3250	0,1452
20	20,27 €	0,0469	23.925,69 €	1,1146	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4837	0,0283	0,0000	0,3326	0,1553
(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)	(...)
86	3,42 €	0,0174	24.457,25 €	3,0664	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0773	0,0000	0,0000	0,2744	0,6483
S1 = First-line 1. Zyklus		S3 = First-line 3. Zyklus		S5 = First-line 5. Zyklus			S7 = Response			S9 =Therapieabbruch			S11 = Tod		
S2 = First-line 2. Zyklus		S4 = First-line 4. Zyklus		S6 = First-line 6. Zyklus			S8 = Stable disease			S10 = Progression					
%(Sn) = Wahrscheinlichkeit, in dem jeweiligen Gesundheitszustand zu sein, YOLS = gerettete Lebensjahre															





## 7.6 Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier (Software BIAS) [Kaplan et al. 1958, Hall et al. 1980, Harris et al. 1991]

At risk: Anzahl bis incl. Zeitpunkt Z unter Risiko stehender Patienten

Z(i) : Überlebenszeit (bestimmt durch die gegebenen Daten bzw. Intervalle)

P(i) : (Geschätzte) Wahrscheinlichkeit, Zeitpunkt Z(i) zu überleben

S(i) : Standardabweichung SE(P(i)) von P(i) nach Greenwood's Formel

Q(i) : Wahrscheinlichkeit, Z(i) zu überleben, Überleben Z(i-1) vorausgesetzt

L(i) : Linke Grenze des 95%-Hall-Wellner-Konfidenzintervalles für P(i)

R(i) : Rechte Grenze des 95%-Hall-Wellner-Konfidenzintervalles für P(i)

### Gruppe 1: Gesamtüberleben aller Patientinnen (n= 224)

Beobachtete Zeitpunkte ('Ereignisse'):

i	at risk	Z(i)	P(i)	Q(i)	S(i)	L(i)	R(i)
1	224	0.2000	0.9955	0.9955	0.0045	0.9047	1.0000
2	223	0.3900	0.9911	0.9955	0.0063	0.9002	1.0000
3	222	0.3900	0.9866	0.9955	0.0077	0.8957	1.0000
4	221	0.4600	0.9821	0.9955	0.0088	0.8913	1.0000
5	220	0.5600	0.9777	0.9955	0.0099	0.8868	1.0000
6	219	0.5900	0.9732	0.9954	0.0108	0.8823	1.0000
7	218	0.5900	0.9688	0.9954	0.0116	0.8779	1.0000
8	217	0.6600	0.9643	0.9954	0.0124	0.8734	1.0000
9	216	0.8500	0.9598	0.9954	0.0131	0.8690	1.0000
10	215	0.9500	0.9554	0.9953	0.0138	0.8645	1.0000
11	214	1.0200	0.9509	0.9953	0.0144	0.8600	1.0000
12	213	1.1800	0.9464	0.9953	0.0150	0.8556	1.0000
13	212	1.1800	0.9420	0.9953	0.0156	0.8511	1.0000
14	211	1.2800	0.9375	0.9953	0.0162	0.8466	1.0000
15	210	1.5100	0.9330	0.9952	0.0167	0.8422	1.0000
16	209	1.5800	0.9286	0.9952	0.0172	0.8377	1.0000
17	208	1.9700	0.9241	0.9952	0.0177	0.8332	1.0000
18	207	2.1000	0.9196	0.9952	0.0182	0.8288	1.0000
19	206	2.1400	0.9152	0.9951	0.0186	0.8243	1.0000
20	205	2.2400	0.9107	0.9951	0.0191	0.8198	1.0000
21	204	2.2700	0.9063	0.9951	0.0195	0.8154	0.9971
22	203	2.4300	0.9018	0.9951	0.0199	0.8109	0.9927
23	202	2.4300	0.8973	0.9950	0.0203	0.8065	0.9882
24	201	2.7600	0.8929	0.9950	0.0207	0.8020	0.9837
25	200	2.8600	0.8884	0.9950	0.0210	0.7975	0.9793
26	199	2.9300	0.8839	0.9950	0.0214	0.7931	0.9748
27	198	3.3200	0.8795	0.9949	0.0218	0.7886	0.9703
28	197	3.5800	0.8750	0.9949	0.0221	0.7841	0.9659
29	196	3.6800	0.8705	0.9949	0.0224	0.7797	0.9614
30	195	4.3700	0.8661	0.9949	0.0228	0.7752	0.9569
31	194	4.7300	0.8616	0.9948	0.0231	0.7707	0.9525
33	192	4.9000	0.8571	0.9948	0.0234	0.7662	0.9480
35	190	5.0600	0.8526	0.9947	0.0237	0.7617	0.9435
37	188	5.5600	0.8481	0.9947	0.0240	0.7572	0.9390
44	181	6.5400	0.8434	0.9945	0.0243	0.7525	0.9343
49	176	7.3000	0.8386	0.9943	0.0246	0.7476	0.9295
50	175	7.3600	0.8338	0.9943	0.0250	0.7428	0.9248
52	173	7.7600	0.8290	0.9942	0.0253	0.7380	0.9200
53	172	7.8600	0.8242	0.9942	0.0256	0.7331	0.9152
55	170	8.0500	0.8193	0.9941	0.0259	0.7282	0.9104
57	168	8.6500	0.8144	0.9940	0.0262	0.7233	0.9056
58	167	8.9100	0.8096	0.9940	0.0265	0.7184	0.9008
59	166	9.3400	0.8047	0.9940	0.0268	0.7134	0.8959
60	165	9.3700	0.7998	0.9939	0.0271	0.7085	0.8911
61	164	9.8300	0.7949	0.9939	0.0273	0.7036	0.8863
62	163	9.9300	0.7901	0.9939	0.0276	0.6987	0.8815
64	161	10.8800	0.7851	0.9938	0.0279	0.6937	0.8766
70	155	13.1500	0.7801	0.9935	0.0281	0.6886	0.8716

73	152	14.0700	0.7750	0.9934	0.0284	0.6833	0.8666
74	151	14.7900	0.7698	0.9934	0.0287	0.6781	0.8615
77	148	15.0200	0.7646	0.9932	0.0290	0.6728	0.8564
79	146	15.3900	0.7594	0.9932	0.0292	0.6675	0.8513
81	144	15.7500	0.7541	0.9931	0.0295	0.6621	0.8461
82	143	15.8500	0.7488	0.9930	0.0298	0.6567	0.8409
85	140	16.3100	0.7435	0.9929	0.0300	0.6513	0.8357
87	138	16.8300	0.7381	0.9928	0.0303	0.6457	0.8305
90	135	17.8200	0.7326	0.9926	0.0305	0.6401	0.8251
93	132	18.8100	0.7271	0.9924	0.0308	0.6344	0.8197
94	131	19.1300	0.7215	0.9924	0.0311	0.6287	0.8143
95	130	19.6600	0.7160	0.9923	0.0313	0.6230	0.8089
100	125	21.1700	0.7103	0.9920	0.0316	0.6171	0.8034
101	124	21.3000	0.7045	0.9919	0.0319	0.6112	0.7979
102	123	21.3400	0.6988	0.9919	0.0321	0.6053	0.7923
103	122	21.9900	0.6931	0.9918	0.0324	0.5993	0.7868
106	119	22.7500	0.6872	0.9916	0.0326	0.5933	0.7812
110	115	23.6100	0.6813	0.9913	0.0329	0.5871	0.7754
111	114	23.6100	0.6753	0.9912	0.0331	0.5809	0.7697
113	112	24.2300	0.6693	0.9911	0.0334	0.5746	0.7639
115	110	24.4600	0.6632	0.9909	0.0336	0.5682	0.7581
116	109	24.4900	0.6571	0.9908	0.0338	0.5619	0.7523
117	108	24.5600	0.6510	0.9907	0.0341	0.5556	0.7465
122	103	26.0400	0.6447	0.9903	0.0343	0.5489	0.7405
126	99	26.8600	0.6382	0.9899	0.0346	0.5420	0.7343
127	98	26.9600	0.6317	0.9898	0.0348	0.5351	0.7282
129	96	27.8100	0.6251	0.9896	0.0351	0.5282	0.7220
130	95	28.1100	0.6185	0.9895	0.0353	0.5212	0.7158
131	94	28.3700	0.6119	0.9894	0.0356	0.5142	0.7096
135	90	29.9500	0.6051	0.9889	0.0358	0.5070	0.7033
137	88	30.7700	0.5982	0.9886	0.0361	0.4996	0.6969
139	86	31.1700	0.5913	0.9884	0.0363	0.4922	0.6904
142	83	32.6500	0.5842	0.9880	0.0366	0.4845	0.6838
143	82	33.5000	0.5770	0.9878	0.0368	0.4768	0.6773
144	81	33.8000	0.5699	0.9877	0.0370	0.4691	0.6707
147	78	34.2900	0.5626	0.9872	0.0373	0.4612	0.6640
151	74	35.8400	0.5550	0.9865	0.0375	0.4529	0.6571
155	70	37.1500	0.5471	0.9857	0.0378	0.4441	0.6500
156	69	37.2200	0.5392	0.9855	0.0381	0.4353	0.6430
157	68	37.5500	0.5312	0.9853	0.0384	0.4266	0.6359
158	67	38.2000	0.5233	0.9851	0.0386	0.4178	0.6288
160	65	39.8800	0.5152	0.9846	0.0388	0.4088	0.6216
162	63	40.2400	0.5071	0.9841	0.0391	0.3997	0.6144
163	62	40.9300	0.4989	0.9839	0.0393	0.3906	0.6072
165	60	41.1300	0.4906	0.9833	0.0395	0.3813	0.5999
167	58	42.0500	0.4821	0.9828	0.0397	0.3717	0.5925
168	57	42.7700	0.4737	0.9825	0.0399	0.3622	0.5851
170	55	44.0900	0.4650	0.9818	0.0401	0.3524	0.5777
171	54	44.4200	0.4564	0.9815	0.0403	0.3426	0.5702
174	51	46.5900	0.4475	0.9804	0.0405	0.3323	0.5626
179	46	50.4300	0.4378	0.9783	0.0407	0.3208	0.5547
184	41	53.5600	0.4271	0.9756	0.0411	0.3077	0.5465
187	38	55.6900	0.4158	0.9737	0.0415	0.2936	0.5381
198	27	62.0100	0.4004	0.9630	0.0428	0.2711	0.5298
222	3	83.7000	0.2670	0.6667	0.1127	0.0000	1.0000
Maximale Überlebenszeit durch Abbruch:							
224	1	86.7000	0.2670	1.0000	0.1127	0.0000	1.0000

Mittlere Überlebenszeit = 47.8134 Monate

Mediane Überlebenszeit = 40.8363 Monate

**Gruppe 2: progressionsfreies Überleben aller Patientinnen (n= 224)**

Beobachtete Zeitpunkte ('Ereignisse'):

i	at risk	Z(i)	P(i)	Q(i)	S(i)	L(i)	R(i)	
1	224	0.0000	0.9955	0.9955	0.0045	0.9047	1.0000	
2	223	0.0000	0.9911	0.9955	0.0063	0.9002	1.0000	
3	222	0.2000	0.9866	0.9955	0.0077	0.8957	1.0000	
4	221	0.3900	0.9821	0.9955	0.0088	0.8913	1.0000	
5	220	0.3900	0.9777	0.9955	0.0099	0.8868	1.0000	
6	219	0.4600	0.9732	0.9954	0.0108	0.8823	1.0000	
7	218	0.4900	0.9688	0.9954	0.0116	0.8779	1.0000	
8	217	0.5300	0.9643	0.9954	0.0124	0.8734	1.0000	
9	216	0.5600	0.9598	0.9954	0.0131	0.8690	1.0000	
10	215	0.5600	0.9554	0.9953	0.0138	0.8645	1.0000	
11	214	0.5900	0.9509	0.9953	0.0144	0.8600	1.0000	
12	213	0.5900	0.9464	0.9953	0.0150	0.8556	1.0000	
13	212	0.6600	0.9420	0.9953	0.0156	0.8511	1.0000	
14	211	0.8500	0.9375	0.9953	0.0162	0.8466	1.0000	
15	210	0.9500	0.9330	0.9952	0.0167	0.8422	1.0000	
16	209	1.0200	0.9286	0.9952	0.0172	0.8377	1.0000	
17	208	1.1800	0.9241	0.9952	0.0177	0.8332	1.0000	
18	207	1.2200	0.9196	0.9952	0.0182	0.8288	1.0000	
19	206	1.2800	0.9152	0.9951	0.0186	0.8243	1.0000	
20	205	1.5100	0.9107	0.9951	0.0191	0.8198	1.0000	
21	204	1.5800	0.9063	0.9951	0.0195	0.8154	0.9971	
22	203	1.9700	0.9018	0.9951	0.0199	0.8109	0.9927	
23	202	2.1000	0.8973	0.9950	0.0203	0.8065	0.9882	
24	201	2.1400	0.8929	0.9950	0.0207	0.8020	0.9837	
25	200	2.2400	0.8884	0.9950	0.0210	0.7975	0.9793	
26	199	2.2700	0.8839	0.9950	0.0214	0.7931	0.9748	
27	198	2.4300	0.8795	0.9949	0.0218	0.7886	0.9703	
28	197	2.4300	0.8750	0.9949	0.0221	0.7841	0.9659	
29	196	2.8600	0.8705	0.9949	0.0224	0.7797	0.9614	
30	195	2.9300	0.8661	0.9949	0.0228	0.7752	0.9569	
31	194	3.3200	0.8616	0.9948	0.0231	0.7707	0.9525	
32	193	3.4200	0.8571	0.9948	0.0234	0.7663	0.9480	
33	192	3.5800	0.8527	0.9948	0.0237	0.7618	0.9435	
34	191	4.3700	0.8482	0.9948	0.0240	0.7573	0.9391	
35	190	4.7300	0.8438	0.9947	0.0243	0.7529	0.9346	
37	188	4.9000	0.8393	0.9947	0.0245	0.7484	0.9301	
40	185	5.5600	0.8347	0.9946	0.0248	0.7438	0.9256	
46	179	6.5400	0.8301	0.9944	0.0251	0.7392	0.9210	
50	175	7.1300	0.8253	0.9943	0.0254	0.7344	0.9163	
52	173	7.3000	0.8205	0.9942	0.0257	0.7296	0.9115	
53	172	7.3600	0.8158	0.9942	0.0260	0.7248	0.9068	
55	170	7.7600	0.8110	0.9941	0.0263	0.7199	0.9020	
56	169	7.8600	0.8062	0.9941	0.0266	0.7151	0.8973	
58	167	8.0500	0.8014	0.9940	0.0268	0.7102	0.8925	
59	166	8.1200	0.7965	0.9940	0.0271	0.7054	0.8877	
60	165	8.2800	0.7917	0.9939	0.0274	0.7005	0.8829	
62	163	8.6500	0.7868	0.9939	0.0276	0.6956	0.8781	
63	162	8.7100	0.7820	0.9938	0.0279	0.6907	0.8733	
64	161	8.7800	0.7771	0.9938	0.0281	0.6858	0.8685	
65	160	9.0100	0.7723	0.9937	0.0284	0.6809	0.8637	
66	159	9.2100	0.7674	0.9937	0.0286	0.6760	0.8589	
67	158	9.3400	0.7626	0.9937	0.0288	0.6711	0.8541	
68	157	9.3700	0.7577	0.9936	0.0291	0.6662	0.8492	
69	156	9.9000	0.7528	0.9936	0.0293	0.6613	0.8444	
70	155	9.9300	0.7480	0.9935	0.0295	0.6563	0.8396	
71	154	10.1900	0.7431	0.9935	0.0297	0.6514	0.8348	
73	152	10.8800	0.7382	0.9934	0.0299	0.6465	0.8300	
74	151	11.2400	0.7333	0.9934	0.0301	0.6416	0.8251	
76	149	11.5100	0.7284	0.9933	0.0303	0.6366	0.8203	
77	148	11.5700	0.7235	0.9932	0.0305	0.6316	0.8154	
80	145	12.1600	0.7185	0.9931	0.0307	0.6266	0.8105	
83	142	12.6600	0.7135	0.9930	0.0309	0.6214	0.8055	
84	141	12.9200	0.7084	0.9929	0.0311	0.6163	0.8005	

85	140	13.0200	0.7033	0.9929	0.0313	0.6111	0.7955
86	139	13.0800	0.6983	0.9928	0.0314	0.6060	0.7906
87	138	13.1500	0.6932	0.9928	0.0316	0.6009	0.7856
88	137	13.2200	0.6882	0.9927	0.0318	0.5957	0.7806
91	134	13.8100	0.6830	0.9925	0.0320	0.5905	0.7755
92	133	14.1700	0.6779	0.9925	0.0321	0.5853	0.7705
93	132	14.7900	0.6728	0.9924	0.0323	0.5800	0.7655
96	129	15.0200	0.6675	0.9922	0.0325	0.5747	0.7603
97	128	15.3500	0.6623	0.9922	0.0326	0.5694	0.7552
98	127	15.3500	0.6571	0.9921	0.0328	0.5641	0.7501
100	125	15.3900	0.6518	0.9920	0.0329	0.5587	0.7450
103	122	15.8800	0.6465	0.9918	0.0331	0.5533	0.7398
104	121	15.8800	0.6412	0.9917	0.0333	0.5478	0.7345
107	118	16.8300	0.6357	0.9915	0.0334	0.5422	0.7293
110	115	17.8200	0.6302	0.9913	0.0336	0.5365	0.7239
111	114	18.0200	0.6247	0.9912	0.0337	0.5308	0.7185
114	111	18.6700	0.6190	0.9910	0.0339	0.5250	0.7131
115	110	18.8100	0.6134	0.9909	0.0341	0.5192	0.7076
116	109	19.4300	0.6078	0.9908	0.0342	0.5134	0.7022
117	108	19.9900	0.6022	0.9907	0.0344	0.5076	0.6968
120	105	20.6800	0.5964	0.9905	0.0345	0.5016	0.6912
122	103	21.1700	0.5906	0.9903	0.0346	0.4956	0.6857
123	102	21.3000	0.5848	0.9902	0.0348	0.4896	0.6801
124	101	21.4700	0.5791	0.9901	0.0349	0.4836	0.6745
125	100	21.9000	0.5733	0.9900	0.0350	0.4776	0.6690
128	97	22.5500	0.5674	0.9897	0.0352	0.4714	0.6633
129	96	22.5900	0.5614	0.9896	0.0353	0.4652	0.6577
130	95	22.6200	0.5555	0.9895	0.0354	0.4591	0.6520
134	91	23.5700	0.5494	0.9890	0.0356	0.4527	0.6462
135	90	23.6100	0.5433	0.9889	0.0357	0.4462	0.6404
136	89	23.6100	0.5372	0.9888	0.0358	0.4398	0.6346
138	87	24.0000	0.5310	0.9885	0.0359	0.4333	0.6288
140	85	24.4600	0.5248	0.9882	0.0360	0.4267	0.6229
141	84	24.5600	0.5186	0.9881	0.0361	0.4201	0.6170
144	81	25.5800	0.5121	0.9877	0.0363	0.4133	0.6109
145	80	25.7400	0.5057	0.9875	0.0364	0.4066	0.6049
146	79	25.9100	0.4993	0.9873	0.0365	0.3998	0.5989
148	77	26.0400	0.4929	0.9870	0.0366	0.3929	0.5929
151	74	27.0200	0.4862	0.9865	0.0367	0.3857	0.5867
153	72	27.8800	0.4794	0.9861	0.0368	0.3784	0.5804
154	71	28.3700	0.4727	0.9859	0.0369	0.3712	0.5742
155	70	28.5400	0.4659	0.9857	0.0370	0.3639	0.5680
156	69	28.8300	0.4592	0.9855	0.0370	0.3566	0.5617
160	65	31.1300	0.4521	0.9846	0.0371	0.3489	0.5553
163	62	32.6500	0.4448	0.9839	0.0372	0.3409	0.5487
164	61	32.7100	0.4375	0.9836	0.0373	0.3329	0.5422
166	59	33.9000	0.4301	0.9831	0.0374	0.3247	0.5355
167	58	34.2900	0.4227	0.9828	0.0375	0.3165	0.5289
174	51	37.1500	0.4144	0.9804	0.0377	0.3070	0.5219
175	50	38.7300	0.4061	0.9800	0.0378	0.2975	0.5148
177	48	40.9300	0.3977	0.9792	0.0380	0.2877	0.5077
180	45	42.7700	0.3888	0.9778	0.0382	0.2773	0.5004
182	43	43.6600	0.3798	0.9767	0.0383	0.2666	0.4930
183	42	44.4200	0.3707	0.9762	0.0385	0.2558	0.4857
186	39	46.5900	0.3612	0.9744	0.0386	0.2443	0.4782
211	14	67.9200	0.3354	0.9286	0.0436	0.1894	0.4815
Maximale Überlebenszeit durch Abbruch:							
224	1	85.3500	0.3354	1.0000	0.0436	0.1894	0.4815

Mittlere Überlebenszeit = 40.8743 Monate

Mediane Überlebenszeit = 25.8926 Monate

**Gruppe 3: Gesamtüberleben Platin/Paclitaxel (n= 72)**

Beobachtete Zeitpunkte ('Ereignisse'):

i	at risk	Z(i)	P(i)	Q(i)	S(i)	L(i)	R(i)
1	72	2.2400	0.9861	0.9861	0.0138	0.8258	1.0000
2	71	3.5800	0.9722	0.9859	0.0194	0.8119	1.0000
3	70	4.7300	0.9583	0.9857	0.0235	0.7981	1.0000
4	69	6.5400	0.9444	0.9855	0.0270	0.7842	1.0000
7	66	9.9300	0.9301	0.9848	0.0301	0.7698	1.0000
13	60	15.3900	0.9146	0.9833	0.0334	0.7540	1.0000
15	58	15.8500	0.8989	0.9828	0.0363	0.7378	1.0000
18	55	16.3100	0.8825	0.9818	0.0392	0.7210	1.0000
20	53	16.8300	0.8659	0.9811	0.0418	0.7038	1.0000
25	48	19.1300	0.8478	0.9792	0.0447	0.6848	1.0000
26	47	19.6600	0.8298	0.9787	0.0472	0.6658	0.9938
28	45	21.3400	0.8114	0.9778	0.0497	0.6462	0.9765
31	42	23.6100	0.7920	0.9762	0.0521	0.6255	0.9585
32	41	24.5600	0.7727	0.9756	0.0543	0.6049	0.9406
36	37	26.8600	0.7518	0.9730	0.0567	0.5820	0.9217
37	36	26.9600	0.7309	0.9722	0.0588	0.5591	0.9028
38	35	27.8100	0.7101	0.9714	0.0608	0.5363	0.8839
41	32	29.9500	0.6879	0.9688	0.0628	0.5115	0.8642
45	28	32.6500	0.6633	0.9643	0.0652	0.4831	0.8435
49	24	37.5500	0.6357	0.9583	0.0681	0.4497	0.8216
50	23	38.2000	0.6080	0.9565	0.0705	0.4163	0.7998
52	21	41.1300	0.5791	0.9524	0.0728	0.3805	0.7776
54	19	42.0500	0.5486	0.9474	0.0751	0.3420	0.7552
55	18	44.0900	0.5181	0.9444	0.0769	0.3035	0.7328
58	15	50.4300	0.4836	0.9333	0.0791	0.2567	0.7105
61	12	53.5600	0.4433	0.9167	0.0822	0.1965	0.6900
65	8	62.0100	0.3879	0.8750	0.0886	0.0920	0.6837
Maximale Überlebenszeit durch Abbruch:							
72	1	78.6400	0.3879	1.0000	0.0886	0.0920	0.6837

Mittlere Überlebenszeit = 50.3583 Monate

Mediane Überlebenszeit = 47.4162 Monate

**Gruppe 4: Progressionsfreies Überleben Platin/Paclitaxel (n= 72)**

Beobachtete Zeitpunkte ('Ereignisse'):

i	at risk	Z(i)	P(i)	Q(i)	S(i)	L(i)	R(i)
1	72	2.2400	0.9861	0.9861	0.0138	0.8258	1.0000
2	71	3.5800	0.9722	0.9859	0.0194	0.8119	1.0000
3	70	4.7300	0.9583	0.9857	0.0235	0.7981	1.0000
4	69	6.5400	0.9444	0.9855	0.0270	0.7842	1.0000
7	66	8.7800	0.9301	0.9848	0.0301	0.7698	1.0000
8	65	9.9300	0.9158	0.9846	0.0329	0.7554	1.0000
9	64	10.1900	0.9015	0.9844	0.0354	0.7410	1.0000
11	62	11.5100	0.8870	0.9839	0.0377	0.7264	1.0000
12	61	11.5700	0.8724	0.9836	0.0398	0.7117	1.0000
15	58	12.6600	0.8574	0.9828	0.0418	0.6964	1.0000
16	57	13.0800	0.8424	0.9825	0.0437	0.6812	1.0000
17	56	13.2200	0.8273	0.9821	0.0454	0.6659	0.9887
19	54	14.1700	0.8120	0.9815	0.0471	0.6503	0.9737
21	52	15.3900	0.7964	0.9808	0.0487	0.6343	0.9584
24	49	15.8800	0.7801	0.9796	0.0504	0.6176	0.9427
27	46	16.8300	0.7632	0.9783	0.0520	0.5999	0.9264
32	41	19.4300	0.7445	0.9756	0.0540	0.5800	0.9091
33	40	19.9900	0.7259	0.9750	0.0558	0.5601	0.8917
34	39	20.6800	0.7073	0.9744	0.0574	0.5403	0.8744
35	38	21.4700	0.6887	0.9737	0.0588	0.5204	0.8570
36	37	21.9000	0.6701	0.9730	0.0601	0.5005	0.8397
38	35	22.5500	0.6509	0.9714	0.0613	0.4799	0.8220
39	34	22.6200	0.6318	0.9706	0.0625	0.4593	0.8043

41	32	23.5700	0.6121	0.9688	0.0635	0.4378	0.7863
42	31	23.6100	0.5923	0.9677	0.0645	0.4164	0.7683
43	30	24.0000	0.5726	0.9667	0.0653	0.3949	0.7503
44	29	24.5600	0.5528	0.9655	0.0660	0.3734	0.7322
45	28	25.5800	0.5331	0.9643	0.0665	0.3519	0.7142
46	27	25.7400	0.5133	0.9630	0.0669	0.3305	0.6962
47	26	25.9100	0.4936	0.9615	0.0672	0.3090	0.6782
50	23	27.0200	0.4721	0.9565	0.0676	0.2848	0.6595
51	22	28.5400	0.4507	0.9545	0.0678	0.2606	0.6408
55	18	32.6500	0.4256	0.9444	0.0685	0.2301	0.6212
58	15	38.7300	0.3973	0.9333	0.0696	0.1929	0.6016

Maximale Überlebenszeit durch Abbruch:

72	1	78.6400	0.3973	1.0000	0.0696	0.1929	0.6016
----	---	---------	--------	--------	--------	--------	--------

Mittlere Überlebenszeit = 43.1287 Monate

Mediane Überlebenszeit = 25.8548 Monate

## Gruppe 5: Gesamtüberleben kein Platin/Paclitaxel (n= 152)

Beobachtete Zeitpunkte ('Ereignisse'):

i	at risk	Z(i)	P(i)	Q(i)	S(i)	L(i)	R(i)
1	152	0.2000	0.9934	0.9934	0.0066	0.8831	1.0000
3	151	0.3900	0.9803	0.9868	0.0113	0.8700	1.0000
4	149	0.4600	0.9737	0.9933	0.0130	0.8634	1.0000
5	148	0.5600	0.9671	0.9932	0.0145	0.8568	1.0000
7	147	0.5900	0.9539	0.9864	0.0170	0.8436	1.0000
8	145	0.6600	0.9474	0.9931	0.0181	0.8371	1.0000
9	144	0.8500	0.9408	0.9931	0.0191	0.8305	1.0000
10	143	0.9500	0.9342	0.9930	0.0201	0.8239	1.0000
11	142	1.0200	0.9276	0.9930	0.0210	0.8173	1.0000
13	141	1.1800	0.9145	0.9858	0.0227	0.8042	1.0000
14	139	1.2800	0.9079	0.9928	0.0235	0.7976	1.0000
15	138	1.5100	0.9013	0.9928	0.0242	0.7910	1.0000
16	137	1.5800	0.8947	0.9927	0.0249	0.7844	1.0000
17	136	1.9700	0.8882	0.9926	0.0256	0.7778	0.9985
18	135	2.1000	0.8816	0.9926	0.0262	0.7713	0.9919
19	134	2.1400	0.8750	0.9925	0.0268	0.7647	0.9853
20	133	2.2700	0.8684	0.9925	0.0274	0.7581	0.9787
22	132	2.4300	0.8553	0.9848	0.0285	0.7450	0.9656
23	130	2.7600	0.8487	0.9923	0.0291	0.7384	0.9590
24	129	2.8600	0.8421	0.9922	0.0296	0.7318	0.9524
25	128	2.9300	0.8355	0.9922	0.0301	0.7252	0.9458
26	127	3.3200	0.8289	0.9921	0.0305	0.7186	0.9393
27	126	3.6800	0.8224	0.9921	0.0310	0.7121	0.9327
28	125	4.3700	0.8158	0.9920	0.0314	0.7055	0.9261
30	123	4.9000	0.8092	0.9919	0.0319	0.6988	0.9195
32	121	5.0600	0.8025	0.9917	0.0323	0.6921	0.9128
34	119	5.5600	0.7957	0.9916	0.0327	0.6854	0.9061
45	108	7.3000	0.7884	0.9907	0.0332	0.6779	0.8988
46	107	7.3600	0.7810	0.9907	0.0337	0.6704	0.8916
47	106	7.7600	0.7736	0.9906	0.0342	0.6629	0.8843
48	105	7.8600	0.7663	0.9905	0.0347	0.6554	0.8771
50	103	8.0500	0.7588	0.9903	0.0351	0.6478	0.8698
51	102	8.6500	0.7514	0.9902	0.0356	0.6403	0.8625
52	101	8.9100	0.7439	0.9901	0.0360	0.6327	0.8552
53	100	9.3400	0.7365	0.9900	0.0364	0.6251	0.8479
54	99	9.3700	0.7291	0.9899	0.0368	0.6175	0.8406
55	98	9.8300	0.7216	0.9898	0.0371	0.6100	0.8333
56	97	10.8800	0.7142	0.9897	0.0375	0.6024	0.8260
60	93	13.1500	0.7065	0.9892	0.0379	0.5945	0.8185
62	91	14.0700	0.6987	0.9890	0.0382	0.5866	0.8109
63	90	14.7900	0.6910	0.9889	0.0386	0.5786	0.8033
66	87	15.0200	0.6830	0.9885	0.0390	0.5704	0.7956
67	86	15.7500	0.6751	0.9884	0.0393	0.5622	0.7879
68	85	17.8200	0.6671	0.9882	0.0396	0.5541	0.7802

69	84	18.8100	0.6592	0.9881	0.0400	0.5459	0.7725
73	80	21.1700	0.6510	0.9875	0.0403	0.5373	0.7646
74	79	21.3000	0.6427	0.9873	0.0406	0.5288	0.7567
75	78	21.9900	0.6345	0.9872	0.0409	0.5202	0.7487
77	76	22.7500	0.6261	0.9868	0.0412	0.5115	0.7407
80	73	23.6100	0.6176	0.9863	0.0416	0.5026	0.7326
82	71	24.2300	0.6089	0.9859	0.0419	0.4934	0.7243
84	69	24.4600	0.6000	0.9855	0.0422	0.4841	0.7159
85	68	24.4900	0.5912	0.9853	0.0425	0.4748	0.7076
89	64	26.0400	0.5820	0.9844	0.0428	0.4650	0.6990
92	61	28.1100	0.5724	0.9836	0.0431	0.4548	0.6901
93	60	28.3700	0.5629	0.9833	0.0435	0.4445	0.6813
95	58	30.7700	0.5532	0.9828	0.0438	0.4340	0.6723
96	57	31.1700	0.5435	0.9825	0.0441	0.4236	0.6634
98	55	33.5000	0.5336	0.9818	0.0444	0.4129	0.6543
99	54	33.8000	0.5237	0.9815	0.0446	0.4021	0.6453
102	51	34.2900	0.5135	0.9804	0.0449	0.3909	0.6360
104	49	35.8400	0.5030	0.9796	0.0452	0.3793	0.6266
107	46	37.1500	0.4920	0.9783	0.0455	0.3671	0.6170
108	45	37.2200	0.4811	0.9778	0.0458	0.3549	0.6074
110	43	39.8800	0.4699	0.9767	0.0461	0.3422	0.5976
112	41	40.2400	0.4585	0.9756	0.0464	0.3292	0.5877
113	40	40.9300	0.4470	0.9750	0.0466	0.3162	0.5778
114	39	42.7700	0.4355	0.9744	0.0468	0.3031	0.5679
116	37	44.4200	0.4238	0.9730	0.0470	0.2896	0.5579
118	35	46.5900	0.4117	0.9714	0.0472	0.2755	0.5478
125	28	55.6900	0.3970	0.9643	0.0477	0.2569	0.5370
150	3	83.7000	0.2646	0.6667	0.1126	0.0000	1.0000
Maximale Überlebenszeit durch Abbruch:							
152	1	86.7000	0.2646	1.0000	0.1126	0.0000	1.0000

Mittlere Überlebenszeit = 44.9218 Monate

Mediane Überlebenszeit = 36.1962 Monate

## Gruppe 6: Progressionsfreies Überleben Platin/Paclitaxel (n= 152)

Beobachtete Zeitpunkte ('Ereignisse'):

i	at risk	Z(i)	P(i)	Q(i)	S(i)	L(i)	R(i)
2	152	0.0000	0.9868	0.9868	0.0092	0.8765	1.0000
3	150	0.2000	0.9803	0.9933	0.0113	0.8700	1.0000
5	149	0.3900	0.9671	0.9866	0.0145	0.8568	1.0000
6	147	0.4600	0.9605	0.9932	0.0158	0.8502	1.0000
7	146	0.4900	0.9539	0.9932	0.0170	0.8436	1.0000
8	145	0.5300	0.9474	0.9931	0.0181	0.8371	1.0000
10	144	0.5600	0.9342	0.9861	0.0201	0.8239	1.0000
12	142	0.5900	0.9211	0.9859	0.0219	0.8107	1.0000
13	140	0.6600	0.9145	0.9929	0.0227	0.8042	1.0000
14	139	0.8500	0.9079	0.9928	0.0235	0.7976	1.0000
15	138	0.9500	0.9013	0.9928	0.0242	0.7910	1.0000
16	137	1.0200	0.8947	0.9927	0.0249	0.7844	1.0000
17	136	1.1800	0.8882	0.9926	0.0256	0.7778	0.9985
18	135	1.2200	0.8816	0.9926	0.0262	0.7713	0.9919
19	134	1.2800	0.8750	0.9925	0.0268	0.7647	0.9853
20	133	1.5100	0.8684	0.9925	0.0274	0.7581	0.9787
21	132	1.5800	0.8618	0.9924	0.0280	0.7515	0.9722
22	131	1.9700	0.8553	0.9924	0.0285	0.7450	0.9656
23	130	2.1000	0.8487	0.9923	0.0291	0.7384	0.9590
24	129	2.1400	0.8421	0.9922	0.0296	0.7318	0.9524
25	128	2.2700	0.8355	0.9922	0.0301	0.7252	0.9458
27	127	2.4300	0.8224	0.9843	0.0310	0.7121	0.9327
28	125	2.8600	0.8158	0.9920	0.0314	0.7055	0.9261
29	124	2.9300	0.8092	0.9919	0.0319	0.6989	0.9195
30	123	3.3200	0.8026	0.9919	0.0323	0.6923	0.9129
31	122	3.4200	0.7961	0.9918	0.0327	0.6857	0.9064
32	121	4.3700	0.7895	0.9917	0.0331	0.6792	0.8998

34	119	4.9000	0.7828	0.9916	0.0334	0.6725	0.8932
37	116	5.5600	0.7761	0.9914	0.0338	0.6657	0.8864
47	106	7.1300	0.7688	0.9906	0.0343	0.6583	0.8792
48	105	7.3000	0.7614	0.9905	0.0347	0.6509	0.8720
49	104	7.3600	0.7541	0.9904	0.0352	0.6434	0.8648
50	103	7.7600	0.7468	0.9903	0.0356	0.6360	0.8576
51	102	7.8600	0.7395	0.9902	0.0360	0.6286	0.8504
53	100	8.0500	0.7321	0.9900	0.0364	0.6210	0.8431
54	99	8.1200	0.7247	0.9899	0.0368	0.6135	0.8359
55	98	8.2800	0.7173	0.9898	0.0371	0.6060	0.8286
56	97	8.6500	0.7099	0.9897	0.0375	0.5985	0.8214
57	96	8.7100	0.7025	0.9896	0.0378	0.5909	0.8141
58	95	9.0100	0.6951	0.9895	0.0381	0.5834	0.8068
59	94	9.2100	0.6877	0.9894	0.0384	0.5759	0.7996
60	93	9.3400	0.6803	0.9892	0.0387	0.5684	0.7923
61	92	9.3700	0.6729	0.9891	0.0390	0.5608	0.7850
62	91	9.9000	0.6655	0.9890	0.0393	0.5533	0.7778
63	90	10.8800	0.6581	0.9889	0.0395	0.5458	0.7705
64	89	11.2400	0.6507	0.9888	0.0397	0.5382	0.7632
66	87	12.1600	0.6433	0.9885	0.0400	0.5306	0.7559
69	84	12.9200	0.6356	0.9881	0.0402	0.5228	0.7484
70	83	13.0200	0.6279	0.9880	0.0405	0.5149	0.7410
71	82	13.1500	0.6203	0.9878	0.0407	0.5071	0.7335
73	80	13.8100	0.6125	0.9875	0.0409	0.4991	0.7260
74	79	14.7900	0.6048	0.9873	0.0411	0.4912	0.7184
77	76	15.0200	0.5968	0.9868	0.0414	0.4829	0.7107
79	75	15.3500	0.5809	0.9733	0.0418	0.4665	0.6953
80	73	15.8800	0.5730	0.9863	0.0419	0.4583	0.6876
81	72	17.8200	0.5650	0.9861	0.0421	0.4501	0.6799
82	71	18.0200	0.5570	0.9859	0.0423	0.4418	0.6722
83	70	18.6700	0.5491	0.9857	0.0424	0.4336	0.6645
84	69	18.8100	0.5411	0.9855	0.0425	0.4254	0.6568
88	65	21.1700	0.5328	0.9846	0.0427	0.4167	0.6489
89	64	21.3000	0.5245	0.9844	0.0428	0.4080	0.6409
91	62	22.5900	0.5160	0.9839	0.0429	0.3992	0.6329
94	59	23.6100	0.5073	0.9831	0.0431	0.3899	0.6246
97	56	24.4600	0.4982	0.9821	0.0433	0.3802	0.6162
100	53	26.0400	0.4888	0.9811	0.0435	0.3701	0.6075
103	50	27.8800	0.4790	0.9800	0.0437	0.3594	0.5987
104	49	28.3700	0.4693	0.9796	0.0439	0.3487	0.5898
105	48	28.8300	0.4595	0.9792	0.0440	0.3380	0.5809
107	46	31.1300	0.4495	0.9783	0.0442	0.3271	0.5719
109	44	32.7100	0.4393	0.9773	0.0444	0.3157	0.5628
111	42	33.9000	0.4288	0.9762	0.0445	0.3040	0.5536
113	40	34.2900	0.4181	0.9750	0.0447	0.2919	0.5443
117	36	37.1500	0.4065	0.9722	0.0449	0.2784	0.5345
119	34	40.9300	0.3945	0.9706	0.0452	0.2643	0.5247
120	33	42.7700	0.3826	0.9697	0.0453	0.2503	0.5149
122	31	43.6600	0.3702	0.9677	0.0455	0.2355	0.5050
123	30	44.4200	0.3579	0.9667	0.0457	0.2208	0.4950
125	28	46.5900	0.3451	0.9643	0.0458	0.2052	0.4850
141	12	67.9200	0.3163	0.9167	0.0502	0.1479	0.4848
Maximale Überlebenszeit durch Abbruch:							
152	1	85.3500	0.3163	1.0000	0.0502	0.1479	0.4848

Mittlere Überlebenszeit = 38.6312 Monate

Mediane Überlebenszeit = 24.2920 Monate



## 8 Literatur

1. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998; 78: 1479-87
2. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J* 1991; 303: 884-93
3. Adams, M, Calvert AH, Carmichael J et al. Chemotherapy for ovarian cancer – a consensus statement on standard practice. *Br J Cancer* 1998; 78(11): 1404-06
4. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16(5): 349-56
5. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl 5): S20-28
6. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making* 1983; 3(4): 419-58
7. Bennett CL, Golub R, Watrs TM et al. Economic analyses of phase III cooperative cancer group clinical trials: are they feasible ? *Cancer Invest* 1997; 15: 227-23
8. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl 1): S87-92
9. Berger K, Fischer T, Szucs TD. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European perspective. *Eur J Cancer* 1998; 34(12): 1894-901
10. Blaakaer J, Hogdall CK, Hording U et al. Hormonal factors and prognosis in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 51(1): 21-27
11. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol*. 1995 Nov; 6(9): 887-93
12. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJS et al. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 501-508
13. Briggs A, Sculpher M. An introduction to markov-modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998 Apr; 13(4): 397-409
14. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248-59
15. Cooper BC, Sood AK, Davis CS et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002 Jul; 100(1): 59-64
16. Couch FJ, Weber BL: Breast cancer, in Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The genetic basis of human cancer*, New York, McGraw-Hill 1998: 537-63.
17. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 2000 Apr; 53(4): 367-75

18. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-035.htm>
19. Drummond MF, Richardson WF, O'Brien BJ et al. Users' guide to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine working Group. JAMA 1997; 277: 1552-57
20. Du Bois A. Treatment of advanced ovarian cancer. Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 9):S1-S7
21. Du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer – a new standard of care? Ann Oncol 1999; 10 (Supl): S35-S41
22. Eddy David M. Oregon's Plan: should it be approved?, JAMA 1991, November 6, 266(17): 2439-45
23. Elit LM, Gafni A, Levine MN et al. Economic and policy implications of adopting paclitaxel as first-line therapy for advanced ovarian cancer: an Ontario perspective. J Clin Oncol 1997 Feb; 15(2): 632-39
24. Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L et al. -2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2002 May; 85(2): 305-10
25. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Lancet 1994; 343: 692-695
26. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet 1998; 62: 676-89.
27. Garner TI, Dardis R. Cost-effectiveness analysis of end-stage renal disease treatment. Med Care 1987; 25: 25-34
28. Gennatas C, Mouratidou D, Andreaidis C. A Phase III trial comparing Taxol and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in advanced ovarian cancer: A preliminary report. Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol 2000;18:Abstract # 1600
29. Gordon AN, Granai CO, Rose PG et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2000; 18(17): 3093-3100
30. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001; 19 (14): 3312-22
31. Gore M. The evidence base for medical intervention in ovarian cancer. In: McLean AB, Gore M & Miles A, editor. The effective management of ovarian cancer. London: Aesculapius Medical press, 1999: 76-99
32. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2001 Oct; 83(1): 128-34
33. Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomised comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. Lancet 1987; 2: 353-59
34. II-B. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 59-63.
35. Hall WJ, Wellner JA. Confidence bands for a survival curve from censored data. Biometrika 1980; 67: 133-43.

36. Harris EK, Albert A. Survivorship analysis for clinical studies. Marcel Dekker Inc. 1991
37. Harries M, Kaye SB. Recent advances in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1715-24
38. Heintz APM, Odincino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary: FIGO Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6:107-38
39. Hempling RE, Piver MS, Eltabbakh GH, Recio FO. Progesterone receptor status is a significant prognostic variable of progression-free survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21(5): 447-51
40. Högborg T, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(2-3): 340-60
41. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000 Jul-Aug;19(1):3-10
42. ICON1-ACTION Trial. Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-12
43. ICON 3: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505-14
44. ICON 4 : Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 36: 2099-106
45. Israel VP, Garcia AA, Roman L et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in advanced gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2000 Aug; 78(2): 143-47
46. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
47. Kalkulation von Fallkosten. Handbuch zur Anwendung im Krankenhaus, Version 2.0 – 31. Januar 2002. Hrsg: DKG, GKV und PKV
48. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 1958; 53 : 457-481.
49. Krahn M. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Med Care* 1993; 31(5); 403-18
50. Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L et al. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. *Int J Oncol* 1998; 13(1): 57-63.
51. Lynch HT, Lynch J, Conway T, et al. Hereditary breast cancer and family cancer syndromes. *World J Surg* 1994; 18: 21-31
52. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-70
53. Markman M, Rothman R, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-93
54. Markman M. Prognostic factors in salvage therapy of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 937-38

55. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6
56. McGuire W, Neugut AI, Arikian S, Doyle J, Dezii CM et al. Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 640-45.
57. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Long-term follow-up of GOG-111: a randomized trial comparing cisplatin combined with cyclophosphamide or paclitaxel in patients with stage III or IV epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 1999; 9(Suppl): S8-S9.
58. Meerpohl HG, du Bois A. Maligne Ovarialtumoren - Übersicht. In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompensum internistische Onkologie* 1999, Band 2, 3. Auflage, Springer-Verlag: 1353-1439
59. Messori A, Trippoli S. Pharmacoeconomic profile of taxanes in advanced ovarian cancer. *Anticancer Drugs*. 1998 Nov; 9(10): 909-16
60. Möbus V. Tolerability an survival associated with extended treatment with topotecan in relapsed ovarian cancer. 8<sup>th</sup> Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Buenos Aires, Argentina, October 22-26, 2000
61. Moss C, Kaye SB. Ovarian cancer. Progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1701-07
62. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 987-93
63. Muggia FM, Braly PS, Brady MF et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2000; 18(1): 106-15
64. Mutschler E. *Arzneimittelwirkungen*. WVG, 8. Auflage 2001
65. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 424-28
66. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-70
67. Negri E, Tzonou A, Beral V et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80(6): 848-51.
68. Neymark N, Goria T, Adriaenssens I et al. Cost effectiveness of paclitaxel/cisplatin compared with cyclophosphamide/cisplatin in the treatment of advanced ovarian cancer in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(7): 485-97
69. O'Byrne KJ, Bliss P, Graham JD et al. A phase III study of doxil/caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. *ASCO* 2002: Abstract 808
70. Omura GA, Morrow CP, Blessing JA et al. A randomized comparison of melphalan vs melphalan plus hexamethylmelamine vs adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 789-89
71. Ortega A, Dranitsaris G, Sturgeon J et al. Cost-utility analysis of paclitaxel in combination with cisplatin for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66(3): 454-63

- 
72. Parmar MKB, Machin D. Survival analysis: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1995
  73. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year-results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708
  74. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285-401
  75. Rose PG, Maxson JH, Fusco N et al. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 323-28
  76. Salom E, Almeida Z, Mirhashemi R. Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decisions. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(5):519-27
  77. Sandercock J, Parmar MKB, Torri V et al. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. *Br J Cancer* 2002; 87: 815-24
  78. Scarabelli C, Gallo A, Fanncheschi S et al. Primary cytoreductive surgery with recto sigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2000; 88: 389-97
  79. Schuijjer M, Berns EM. TP53 and ovarian cancer. *Hum Mutat* 2003; 21(3): 285-91
  80. Siebert U, Kurth T. Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. *Ecomed* 2000: 365-92
  81. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA* 1993; 270: 1563-68
  82. Smith DH, Adams JR, Johnston SRD et al. A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1590-97
  83. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13(4): 322-38
  84. Srivastava A, McKinnon W, Wood ME. Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories. *Oncology* 2001; 15(7): 889-902
  85. Stinson TJ, Calhoun E, Yang T et al. Cost analysis of second-line therapies for platinum-refractory ovarian cancer: reimbursement dilemma for Medicare patients. *Cancer Invest* 1999; 17(8): 559-65
  86. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-08
  87. Szucs TD, Schramm W. Wirtschaftlichkeitsanalysen von medizinischen Therapien - Methodologische Grundlagen. *Zentralbl Chir* 1995(120): 577-83
  88. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2183-93
  89. Thames HD, Petersen C, Petersen S, Nieder C. Immunohistochemically detected p53 mutations in epithelial tumors and results of treatment with chemotherapy and radiotherapy. A treatment-specific overview of the clinical data. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(8): 411-21
  90. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-16

- 
91. Tumorzentrum München 1998. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumore. 5. neu bearbeitete Auflage 1998. [www.krebsinfo.de/kivw/copyright/copyr001.html](http://www.krebsinfo.de/kivw/copyright/copyr001.html).
  92. Trope C, Kaern J, Hogberg T et al.. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11(3): 281-88
  93. Van Dalen A, Favier J, Baumgartner L et al. Serum levels of CA 125 and TPS during treatment of ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000; 20(6D): 5107-08
  94. Voet RL. Color Atlas of obstetric and gynecologic pathology. 1997
  95. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21
  96. Weinstein M, Siegel J, Gold M et al. Recommendations of the panel of cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-78
  97. Wolf C, Schonborn J, Sehouli J et al. Preliminary results of a randomized trial: paclitaxel/carboplatin vs cyclophosphamide/carboplatin in the first line treatment of advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 1999; 9(Suppl 1): 12

## Lebenslauf

Name:	Maike Fedders	
Geburtsdatum:	20.10.1966	
Geburtsort:	Jülich	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Familienstand:	ledig, 1 Kind	
Schulbildung:	1973 - 1986	Besuch der Grundschule und des Gymnasiums Zitadelle Jülich
	1986	Abitur
Studium:	1986 - 1991	Pharmaziestudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	1992	Approbation als Apothekerin
Weiterbildung:	1998	Fachapothekerin für Klinische Pharmazie
Berufspraktika:	1991	Krankenhausapotheke des Universitäts- Klinikums Essen
	1991 - 1992	Falken-Apotheke, Heidelberg
	1992	Department of Pharmacy, University of Minnesota, USA
Beruf:	1993	Wachtel-Apotheke, Hamburg
	1993 - 1994	Victoria-Apotheke, Hamburg
	1994 -2001	Krankenhausapotheke der Städtischen Kliniken Bielefeld
	2001 - 2003	Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena
	seit 2003	Krankenhausapotheke der Friedrich-Schiller- Universität Jena
Dissertation:	seit 2001	bei den Herren Professoren Dr. A. Schneider, M.P.H., Direktor der Frauenklinik, und Dr. Dr. h.c. mult. H. Oelschläger vom Institut für Pharmazie

## **Artikel**

1. Fedders M, Hartmann M. DRGs und Dermatologie. Kosmetische Medizin 2002;1:34-35
2. Hartmann M, Fedders M, Schneider A. Bildet das AR-DRG-System die Leistungen in der gynäkologischen Onkologie adäquat ab? Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 2002: 363-368
3. Schneider A, Fedders M, Camara O, Leder U. Disease-Management und Case-Management des Brustkrebses in zentralisierten interdisziplinären Versorgungsstrukturen. Interdisziplinäres Mammazentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Onkologie 2003 (4): 386-391

## **Poster**

1. Hartmann M, Schulze D, Fedders M. et al. Emetohelp – Choice of optimal antiemetic strategies in cancer therapy. ISPOR 4<sup>th</sup> annual European conference, 11-13 November, 2001. Cannes, France
2. Fedders M, Hartmann M, Schneider A. Markov-Modelle für medizinische Entscheidungsanalysen. Krankenhauspharmazie 2002; 291
3. Fedders M, Hartmann M, Schneider A. Markov model: Second- and third-line chemotherapy options for advanced ovarian cancer. Onkologie 2002; 25 (Sonderheft 4); 277
4. Fedders M, Hartmann M, Sauner D, Schneider A. Survival data of patients with ovarian cancer of the department of gynecology and obstetrics of the University of Jena. Angenommen zum Deutschen Krebskongress 2004. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (JCRCO). Supplement. (2004).

## **Vorträge**

1. Markov-Modellierung der Therapie des Ovarialkarzinoms. Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. 10.10.2003



## **Abstract**

In this thesis, as analysis method Markov modelling was applied, an decision-analytic procedure for the representation of complex cyclic processes. For the first time, the procedure was successfully applied to the chemotherapy of ovarian cancer. Analyses were accomplished as well for the medical as for the economic cost effectiveness of the relevant current treatment strategies, for which at present still no uniform opinion in the scientific discussion prevails. The fusion of both results was the basis for specific statements about estimations of the necessary costs per saved life-year.

A concrete goal of the work was to provide systematic decision analyses of the medical and economic consequences of the use of paclitaxel and platinum derivatives in the first line chemotherapy and the employment of topotecan and liposomal doxorubicin in the second line chemotherapy in the treatment of the epithelial ovarian cancer. All analyses were made from the perspective of the clinical centre of the Friedrich-Schiller-University Jena as service provider. Two decision-analytic Markov models based on different data records were developed. Based on the literature data of selected studies, which had to meet internationally accepted quality criteria, in the first Markov model, the following therapy strategies for the first- and second line chemotherapy were evaluated: carboplatin followed by topotecan, carboplatin followed by liposomal doxorubicin, carboplatin/paclitaxel followed by topotecan and carboplatin/ paclitaxel followed by liposomal doxorubicin. In the second Markov model, the literature data for the first line chemotherapy with carboplatin/paclitaxel were compared with own clinical data of 224 female patients with ovarian cancer which were treated at the Department of Gynaecology of the University of Jena. Additionally, the stability of the results was examined for both models in sensitivity analyses.

In the Markov modelling of the literature data, the therapy sequence of carboplatin followed by liposomal doxorubicin was superior to all other strategies regarding effectiveness and costs (with 2.7 saved life years and an incremental cost effectiveness ratio (ICER) of 14672 € per saved life year). Carboplatin/paclitaxel and liposomal doxorubicin ranked second, carboplatin/paclitaxel and topotecan third and the basis strategy carboplatin and topotecan last. In the sensitivity analyses the qualitative statements of the basis case analysis remained stable.

The evaluation of the own clinical data resulted in a median survival for all patients with primary ovarian cancer of 40.8 months and a median progression-free survival of 25.9 months. The subgroup analysis resulted in a survival advantage for the patients with cis- or carboplatin in combination with paclitaxel compared to the patients, who did not receive this combination. Median survival differed significantly with 47.4 months compared to 36.2 month.

The Markov modelling of the own clinical data resulted in a ICER of 2.363 € per saved life year for the first line chemotherapy with platin analoga/paclitaxel compared to the literature data and 3.6 saved life years for the patients from Jena and 3.1 life years on the average for the literature data. Although the therapy in Jena seemed to be both medically and economically more effective than for the other hospitals, in the sensitivity analyses it turned out that the qualitative statements did not remain stable. The Markov procedure proved itself as feasible modelling form, which could take appropriately as well costs as clinical effectiveness parameters into account for an economic analysis. However, the basic assumption of a treatment of all patients by the Department of Gynaecology of the University of Jena limits in certain measures the transferability of the results to other hospitals or the health system in general.

# **Selbständigkeitserklärung**

Die vorliegende Arbeit entstand in der Frauenklinik in Kooperation mit dem Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität Jena in der Zeit vom 1. September 2001 bis 31.12.2003. Unter Anleitung von den Herren Professoren Dr. A. Schneider, M.P.H., Direktor der Frauenklinik, und Dr. Dr. h.c. mult. H. Oelschläger vom Institut für Pharmazie der FSU Jena.

Ich erkläre,

dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe,

dass diese Arbeit weder identisch noch teildentisch mit einer Arbeit ist, welche an der Friedrich-Schiller-Universität Jena oder einer anderen Hochschule zur Erlangung eines akademischen Grades oder als Prüfungsleistung vorgelegt worden ist,

dass mir die geltende Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.

Maike Fedders

Jena, im Februar 2004